

A03

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-233767

(43)Date of publication of application : 28.08.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/341  
A61K 31/381  
A61K 31/40  
A61K 31/41  
A61K 31/415  
A61K 31/4155  
A61K 31/4192  
A61K 31/42  
A61K 31/421  
A61K 31/422  
A61K 31/4245  
A61K 31/425  
A61K 31/426  
A61K 31/427  
A61K 31/433  
A61K 31/4436  
A61K 31/4439  
A61K 31/506  
A61K 31/5375  
A61P 3/06  
A61P 9/10  
A61P 43/00  
// C07D207/32  
C07D207/34  
C07D207/50  
C07D231/12  
C07D231/14  
C07D249/06  
C07D257/04  
C07D261/08  
C07D263/32  
C07D271/06  
C07D271/10  
C07D277/22  
C07D277/24  
C07D285/06  
C07D285/08  
C07D285/10  
C07D285/135  
C07D307/36  
C07D307/38  
C07D307/42  
C07D307/68  
C07D333/06  
C07D333/12  
C07D333/16  
C07D333/18  
C07D401/04  
C07D401/14  
C07D403/04  
C07D405/04  
C07D405/14  
C07D407/04  
C07D409/04  
C07D409/14  
C07D413/04

C07D413/06  
C07D413/14  
C07D417/04  
C07D417/10  
C07D417/14

(21)Application number : 2000-048509

(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD

(22)Date of filing : 25.02.2000

(72)Inventor : ISHIZUKA NATSUKI  
NAGATA KIYOSHI  
YAMAMORI TERUO  
SAKAI KATSUNORI

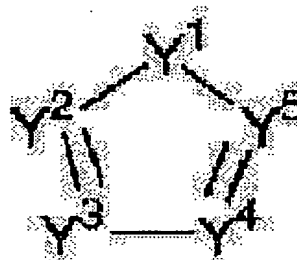
#### (54) APO AI EXPRESSION STHENIC AGENT

##### (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide excellent apo AI expression sthenic agents since substances capable of activating apo AI are conceived to lead to the creation of entirely new medicaments for blood lipid.

abnormalities, arteriosclerotic disorders and other various diseases involving HDL.

SOLUTION: The apo AI expression sthenic agents include compounds each shown by the formula (I) (wherein, Y1 is O, S or NR1; Y2, Y3, Y4 and Y5 are CR2 or N, CR3 or N, CR4 or N, and CR5 or N, respectively; R1 is A1, Z-A2, H, a lower alkyl of the like; R2, R3, R4 and R5 are each A1, Z-A2, H, a halogen or the like; at least one arbitrarily selected from Y1, Y2, Y3, Y4 and Y5 has A1, either one of them has Z-A2; Z is a single bond, CR6=CR7 or the like; R6 and R7 are each H or a lower alkyl; and A1 and A2 are each an aryl, heterocyclic group or the like), prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates thereof.



(I)

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-233767

(P2001-233767A)

(43) 公開日 平成13年 8 月28日 (2001.8.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K	31/341	A 6 1 K 31/341	4 C 0 2 3
	31/381	31/381	4 C 0 3 3
	31/40	31/40	4 C 0 3 6
	31/41	31/41	4 C 0 3 7
	31/415	31/415	4 C 0 5 6

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-48509 (P2000-48509)

(22) 出願日 平成12年 2 月25日 (2000. 2. 25)

(71) 出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

(72) 発明者 石塚 夏樹

大阪府大阪市福島区鷹洲 5 丁目 12 番 4 号

塩野義製薬株式会社内

(72) 発明者 永田 清

大阪府大阪市福島区鷹洲 5 丁目 12 番 4 号

塩野義製薬株式会社内

(74) 代理人 100108970

弁理士 山内 秀晃 (外 1 名)

最終頁に続く

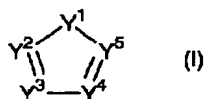
(54) 【発明の名称】 アボ A I 発現亢進剤

(57) 【要約】

【課題】優れたアボ A I 発現亢進剤を提供すること。

【解決手段】式 (I) :

【化 1】



(I)

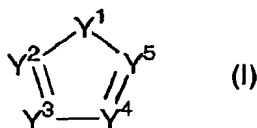
これらの溶媒和物を含有するアボ A I 発現亢進剤。

(式中、Y<sup>1</sup> は O、S または NR<sup>1</sup> であり、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、Y<sup>5</sup> はそれぞれ CR<sup>2</sup> または N、CR<sup>3</sup> または N、CR<sup>4</sup> または N、CR<sup>5</sup> または N であり、R<sup>1</sup> は A<sup>1</sup>、-Z-A<sup>2</sup>、水素または低級アルキル等であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は A<sup>1</sup>、-Z-A<sup>2</sup>、水素またはハロゲン等であり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup> および Y<sup>5</sup> から任意に選ばれる少なくとも 1 つが A<sup>1</sup> を有し、いずれか 1 つが -Z-A<sup>2</sup> を有し、-Z- は単結合、-CR<sup>6</sup>=CR<sup>7</sup>- 等であり、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は水素または低級アルキルであり、A<sup>1</sup> および A<sup>2</sup> はアリールまたはヘテロ環式基等である) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそ

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1)：

【化1】



(式中、 $Y^1$  はO、Sまたは $NR^1$  であり、 $Y^2$  は $CR^2$  またはNであり、 $Y^3$  は $CR^3$  またはNであり、 $Y^4$  は $CR^4$  またはNであり、 $Y^5$  は $CR^5$  またはNであり、 $R^1$  は $A^1$  ； $-Z-A^2$  ；水素；置換基を有しているもよい低級アルキル；置換基を有しているもよいアシル；置換基を有しているもよいアミノ；置換基を有しているもよい低級アルコキシカルボニル；または置換基を有しているもよいカルバモイルであり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および $R^5$  はそれぞれ独立して $A^1$  ； $-Z-A^2$  ；水素；ハロゲン；ヒドロキシ；置換基を有しているもよい低級アルキル；置換基を有しているもよい低級アルコキシ；ニトロ；置換基を有しているもよいアシル；置換基を有しているもよいアミノ；メルカプト；置換基を有しているもよい低級アルキルチオ；カルボキシ；置換基を有しているもよい低級アルコキシカルボニル；または置換基を有しているもよいカルバモイルであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および $Y^5$  から任意に選ばれる少なくとも1つが $A^1$  を有し、いずれか1つが $-Z-A^2$  を有し、 $-Z-$ は単結合、 $-CR^6=CR^7-$ または $-N-$ であり、 $R^6$  および $R^7$  は各々独立して水素または低級アルキルであり、 $A^1$  および $A^2$  は各々独立して置換基を有しているもよいシクロアルキル、置換基を有しているもよいアリールまたは置換基を有しているもよいヘテロ環式基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するアポA I 発現亢進剤。

【請求項2】 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および $Y^5$  からなる5員環が、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、ピラゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロール、フランまたはチオフェンである、請求項1記載のアポA I 発現亢進剤。

【請求項3】 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および $Y^5$  からなる5員環が、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、ピラゾール、テトラゾ

ール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、フランまたはチオフェンである、請求項2記載のアポA I 発現亢進剤。

【請求項4】 $A^1$  および $A^2$  がそれぞれ独立してそれぞれ置換基を有しているもよいフェニル、ビリジル、ピラジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ベンゾフリルまたはインドリルである、請求項1～3のいずれかに記載のアポA I 発現亢進剤。

10 【請求項5】 $A^1$  および $A^2$  がそれぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルで置換されているもよいアミノ、フェニル、スチリルもしくはヘテロアリールで置換されているもよいフェニル；低級アルキルで置換されているもよいチアゾリル；低級アルキルで置換されているもよいピラゾリル；非置換ビリジル；非置換インドリル；非置換ベンゾフリル；非置換チエニル；または非置換フリルである、請求項4記載のアポA I 発現亢進剤。

20 【請求項6】Zが単結合である、請求項1～5のいずれかに記載のアポA I 発現亢進剤。

【請求項7】 $Y^1$  はO、Sまたは $NR^1$  であり、 $R^1$  は置換基を有しているもよい低級アルキルまたは置換基を有しているもよいアミノであり、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および $Y^5$  のうち1個または2個が各々独立して $CA^1$  であり、1個が $CA^2$  であり、それ以外は各々独立してCHまたはNである、請求項1～6のいずれかに記載のアポA I 発現亢進剤。

30 【請求項8】血中脂質異常または動脈硬化性疾患の予防剤および／または治療剤である、請求項1～7のいずれかに記載のアポA I 発現亢進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はアポA I 発現亢進剤に関する。

【0002】

【従来の技術】重篤な心疾患などの原因となる動脈硬化症の主要な成因としてコレステロールの関与は広く知られている。特に低比重リポタンパク (LDL) の血中濃度が増加する高LDL血症は、冠動脈疾患 (CHD: coronary heart diseases) の明らかな危険因子とされ、スタチン類を用いて血漿中のLDLコレステロール (LDL-C) 値を下げるLDL-C低下療法は、高コレステロール血症患者におけるCHDの発症および病状や生存率の改善などに著明な臨床効果をあげている。しかし、CHD患者の約40%はLDL-C値が正常であり、これらの患者にはLDL-C低下療法は必ずしも有効ではない。一方LDL-C値が正常な患者の半数は高比重リポタンパク (HDL) コレステロール (HDL-C) 値が低いといわれている。欧米の疫学的調査、例えばフラミンガムスタディやMRFIT (Multiple RiskFa

ctor Intervention Trial)では、HDL-Cが低いほど冠動脈疾患の発生率が高いことが報告されている。また別の報告からは総コレステロールやトリグリセライドが正常でHDL-Cのみが低値を示す場合も動脈硬化のリスクが高くなることがわかっている。すなわち低HDL-C血症(35~40mg/dl以下)は独立したCHDの危険因子であり、冠動脈疾患の合併率が急速に増大するとされている。

【0003】HDLは、細胞中の過剰なコレステロールを肝臓に回収し、生体のコレステロール値を正常に維持するための生体機構として知られるコレステロール逆転送系で重要な役割を果たしている。HDLなどのリポタンパクは一般に脂質とアポタンパクと呼ばれるタンパク成分から構成されており、HDLではアポリポタンパクA I(以下アポA Iと略す)と呼ばれるアポタンパクが主要な構成成分となっている。遊離したアポA Iは細胞の特異的部位に結合し、細胞から過剰なコレステロール(FC)とリン脂質を引き出して結合し、pre $\beta$ -HDLと呼ばれるリポタンパクとなる。pre $\beta$ -HDL内部に多量に取り込まれたFCはレシチン:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)によりコレステリルエステル(CE)に変換されるとともに粒子サイズが増大し球状のHDL(HDL<sub>2</sub>)へと成熟する。成熟HDLは比重によって種々の亜分画が存在するが、これらの粒子はさらに集まりHDL<sub>2</sub>にかわる。引き続き血中に存在するコレステリルエステル転送タンパク(CETP)の作用を受け、CEはVLDLやLDLなどへと転送される。CEを取り込んだこれらリポタンパクは最終的に受容体を介して肝臓に取り込まれる。この過程でアポA Iは再生され、再び末梢細胞との相互作用によってコレステロールの引き抜きとpre $\beta$ -HDLの再生が繰り返される。

【0004】HDLはコレステロール逆転送系において中心的役割を果たしており、HDLが動脈硬化の防御因子の一つであることは現在広く認識されている。すなわちHDL機能を増強させる医薬品は動脈硬化性疾患治療薬として临床上極めて重要な役割を担うことが予想され、血漿中のHDLレベルを上げる物質の探索研究は様々な角度から進められている。その中でも最も効果的と思われる方法の一つは、HDLの主要な構成成分である血中アポA I濃度を増加させる方法である。HDLの増加は必ずしもアポA Iの増加を意味するものではないが、アポA Iの増加はHDL機能増強に直接的に寄与するであろうことは、コレステロール逆転送系におけるアポA Iの役割を見ても明らかである。事実アポA Iの肝臓でのmRNAレベルと血中アポA Iタンパク質およびHDLレベルと直接の相関があることが明らかにされている。従ってアポA I遺伝子発現を亢進させることで、血中アポA I濃度を上昇させることができれば、結果的にHDL機能を向上させ、コレステロール逆転送系の活

性化につながると考えられる。事実アポA IトランスジェニックマウスやアポA Iを投与したウサギ病態モデルでは抗動脈硬化作用が示されている。これらのことから、アポA Iを活性化させる物質は血中脂質異常、動脈硬化性疾患、その他HDLが関与する様々な疾患に対する全く新規な医薬の創製につながると考えられる。

【0005】HDL上昇効果を有する化合物がWO97/19931、WO97/19932、US5599829、EP796874等に、アポA Iの増加作用を有する化合物が特開平5-221959、特開平8-291094、WO97/09048等に記載されているが、いずれも本発明に係る化合物とは構造が異なる。

【0006】

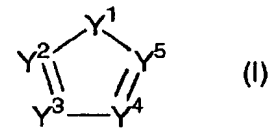
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れたアポA I発現亢進剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、

1) 式(1)：

【化2】



(式中、Y<sup>1</sup>はO、SまたはNR<sup>1</sup>であり、Y<sup>2</sup>はCR<sup>2</sup>またはNであり、Y<sup>3</sup>はCR<sup>3</sup>またはNであり、Y<sup>4</sup>はCR<sup>4</sup>またはNであり、Y<sup>5</sup>はCR<sup>5</sup>またはNであり、R<sup>1</sup>はA<sup>1</sup>；-Z-A<sup>2</sup>；水素；置換基を有していてもよい低級アルキル；置換基を有していてもよいアシル；置換基を有していてもよいアミノ；置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル；または置換基を有していてもよいカルバモイルであり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立してA<sup>1</sup>；-Z-A<sup>2</sup>；水素；ハロゲン；ヒドロキシ；置換基を有していてもよい低級アルキル；置換基を有していてもよい低級アルコキシ；ニトロ；置換基を有していてもよいアシル；置換基を有していてもよいアミノ；メルカプト；置換基を有していてもよい低級アルキルチオ；カルボキシ；置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル；または置換基を有していてもよいカルバモイルであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>から任意に選ばれる少なくとも1つがA<sup>1</sup>を有し、いずれか1つが-Z-A<sup>2</sup>を有し、-Z-は単結合、-CR<sup>6</sup>=CR<sup>7</sup>または-N-であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は各々独立して水素または低級アルキルであり、A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>は各々独立して置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリアルまたは置換基を有していてもよいヘテロ環式基である)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するアポA I発現亢進剤、

【0008】2)  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  からなる5員環が、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、ピラゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロール、フランまたはチオフェンである、1) 記載のアポA I 発現亢進剤、

3)  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  からなる5員環が、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、ピラゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、フランまたはチオフェンである、2) 記載のアポA I 発現亢進剤、

【0009】4)  $A^1$  がおよび  $A^2$  がそれぞれ独立してそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル、ピリジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ベンゾフリルまたはインドリルである、1) ~ 3) のいずれかに記載のアポA I 発現亢進剤、

5)  $A^1$  および  $A^2$  がそれぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、フェニル、スチリルもしくはヘテロアリールで置換されていてもよいフェニル；低級アルキルで置換されていてもよいチアゾリル；低級アルキルで置換されていてもよいピラゾリル；非置換ピリジニル；非置換インドリル；非置換ベンゾフリル；非置換チエニル；または非置換フリルである、4) 記載のアポA I 発現亢進剤、

6) Zが単結合である、1) ~ 5) のいずれかに記載のアポA I 発現亢進剤、

【0010】7)  $Y^1$  はO、Sまたは $NR^1$ であり、 $R^1$ は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアミノであり、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  のうち1個または2個が各々独立して $CA^1$ であり、1個が $CA^2$ であり、それ以外は各々独立してCHまたはNである、1) ~ 6) のいずれかに記載のアポA I 発現亢進剤、

8) 血中脂質異常または動脈硬化性疾患の予防剤および/または治療剤である、1) ~ 7) のいずれかに記載のアポA I 発現亢進剤を提供する。

【0011】さらに、上記化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することと特徴とする、アポA I 発現を亢進させる方法並びに血中脂質異常、動脈硬化性疾患または冠動脈疾患の治療方法および/または予防方法を提供する。別の態

様として、アポA I 発現を亢進させるための医薬または血中脂質異常、動脈硬化性疾患または冠動脈疾患の治療および/または予防のための医薬を製造するための、上記化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用を提供する。

【0012】本発明に係る化合物において、2以上の $A^1$ が存在する場合にはそれらは各々同一であってもよく、異なってもよい。本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。「低級アルキル」とは、炭素数1~6、好ましくは炭素数1~3の直鎖および分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルおよびイソヘキシル等が挙げられる。「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、任意の位置が1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキルを包含し、その置換基としてはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ニトロおよびヘテロアリール等が挙げられる。「低級アルコキシ」、「低級アルキルチオ」および「低級アルキルアミノ」のアルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」、「置換基を有していてもよい低級アルキルチオ」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。

【0013】「低級アルキレンジオキシ」とは、具体的にはメチレンジオキシおよびエチレンジオキシ等を包含する。「低級アルコキシカルボニル」の低級アルキル部分は上記「低級アルキル」と同様であり、「置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。「アシル」とはアロイルおよび炭素数1~7の脂肪族アシルを包含する。ここで「アロイル」とは、アリールまたはヘテロアリールにカルボニル基が結合した基を意味する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヒパロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイルおよびベンゾイル等が例示され、好ましくはアセチルまたはベンゾイルである。

【0014】「置換基を有していてもよいアシル」の置換基としては上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様のものが挙げられ、アロイルは低級アルキルで置換されていてもよい。アシルの1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。「アシルオキシ」のアシル部分は上記「アシル」と同様である。「置換基を有していてもよいアミノ」とは非置換、モノ置換またはジ置換のアミノを包含し、その置換

基として上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基および低級アルキル等が挙げられる。好ましくは非置換アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ベンジルアミノまたはアシルアミノである。「置換基を有していてもよいカルバモイル」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。好ましくは非置換カルバモイルまたはジ低級アルキルカルバモイルである。

【0015】「シクロアルキル」とは、炭素数3~10、好ましくは炭素数3~6の脂環式炭素環式基を包含し、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基と同様である。

【0016】「アリール」とは、例えばフェニル、ナフチル、インダニル、インデニルおよびアントリル等を包含する。好ましくはフェニルまたはナフチルであり、最も好ましくはフェニルである。「ヘテロアリール」とは、N、SおよびOから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上包含している単環および2環の芳香族複素環式基を包含する。具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の単環の基およびインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、シンノリニル、フタラジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ナフチリジニルおよびピラジノピリダジニル等の2環の基を包含する。好ましくはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ピリミジル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリル、チエニル、インドリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾフリルまたはベンゾチエニルである。

【0017】「ヘテロ環式基」とは、上記「ヘテロアリール」およびN、SおよびOから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上包含している単環および2環の非芳香族環式基を包含する。「非芳香族ヘテロ環式基」の具体例としては、ジオキサニル、ジオキサジニル、ジオ

キソラニル、ジオキサソリル、ジチアジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリル、モルホリノ、オキサジニル、オキサジアジニル、フラザリル、オキサチアニル、オキサチアジニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、ビベラジニル、ビベリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、チアジアゾリジニル、チアニル、チアジニル、チアジアジニル、チラニルおよびチオラニル等の単環の基およびクロマニル、2H-クロメニル、クマリニル、クマラノニル、1,3-ジオキサインダニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリミジニル、ベンゾチアジニル、テトラヒドロキノキサリル、シクロペンテノピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドリル、4-オキソクロメニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニルおよびピロリジニル等の2環の基を包含する。

【0018】A<sup>1</sup> およびA<sup>2</sup> における「置換基を有していてもよいアリール」および「置換基を有していてもよいヘテロ環式基」の置換基としては、ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい低級アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルもしくはフェニルで置換されていてもよい低級アルケニル；ハロゲンもしくはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルケニルオキシ；メルカプト；低級アルキルチオ；ハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいアシル；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルケニルオキシカルボニル；低級アルキルまたはアシルで置換されていてもよいアミノ；ヒドラジノ；低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル；低級アルキルスルホニル；ニトロ；シアノ；ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール；ヘテロ環式基；ハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルキルで置換されていてもよいフェノキシ；単環のヘテロアリールオキシ；ハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルキルで置換されていてもよいフェニルアミノ；オキソ；および低級アルキレンジオキシ等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

【0019】本発明に係る化合物には、各々の化合物に生成可能な、製薬上許容される塩が包含される。「製薬上許容される塩」としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸またはリン酸等の無機酸の塩；パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸またはクエン酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウムまたはト

リエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウムまたはカリウム等のアルカリ金属の塩；ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等のハロゲン化アルキルとの四級塩；およびカルシウムまたはマグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。本発明に係る化合物は適当な有機溶媒および／または水と配位して溶媒和物を形成していてもよい。例えば水和物等が挙げられる。

【0020】また、本発明に係る化合物はそのプロドラッグを包含する。プロドラッグとは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明に係る化合物の誘導体であり、生体内での代謝過程で本発明に係る化合物に変換されることで薬理作用を発現する化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。例えば、本発明に係る化合物がカルボキシを有する場合は、カルボキシと適当なアルコールを縮合させることによって製造されるエステル誘導体〔例えば $\text{COOR}^A$  ( $R^A$  は例えばそれぞれ置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニルまたはアリール（ここで置換基とはヒドロキシ、アシルオキシ、カルボキシ、スルホン酸、アミノ、低級アルキルアミノ等）等〕またはカルボキシと適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体〔例えば $\text{CONR}^B\text{R}^C$  ( $R^B$  は例えば水素、低級アルキル等、 $R^C$  は例えば水素、低級アルキル、アミノ、ヒドロキシ等）等〕のようなプロドラッグが例示される。例えば、本発明に係る化合物がヒドロキシを有する場合は、ヒドロキシと適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体〔例えば $-\text{OCOR}^A$  ( $R^A$  は前記と同義)等〕のようなプロドラッグが例示される。例えば、本発明に係る化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体〔例えば $\text{NHCOR}^A$ 、 $\text{NHCOOR}^A$  ( $R^A$  は前記と同義)等〕のようなプロドラッグが例示される。

【0021】本発明に係る化合物(I)が不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、両対掌体および全てのジアステレオマーを含む。また、本発明に係る化合物

(I)が二重結合を有する場合には、二重結合の置換基配置につき、幾何異性体が存在するときはそのいずれをも含む。

【0022】本発明に係る化合物は全てアポAⅠ発現亢進作用を有しているが、好ましい化合物としては、1つの $A^1$  および1つの $A^2$  を有する、以下の化合物が挙げられる。式(I)において $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および $Y^5$  からなる5員環が $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を1位に、他方を4位に有する1, 2, 3-トリアゾールである（以下、Y-1であるとする）化合物、 $A^1$  およ

および $A^2$  のいずれか一方を3位に、他方を5位に有する1, 2, 4-オキサジアゾールである（以下、Y-2であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を3位に、他方を5位に有する1, 2, 4-トリアゾールである（以下、Y-3であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を2位に、他方を5位に有する1, 3, 4-オキサジアゾールである（以下、Y-4であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を3位に、他方を5位に有する1, 2, 4-チアジアゾールである（以下、Y-5であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を2位に、他方を5位に有する1, 3, 4-チアジアゾールである（以下、Y-6であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を2位に、他方を5位に有するフランである（以下、Y-7であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を3位に、他方を5位に有するイソキサゾールである（以下、Y-8であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を2位に、他方を4位に有するオキサゾールである（以下、Y-9であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を2位に、他方を5位に有するオキサゾールである（以下、Y-10であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を3位に、他方を5位に有するピラゾールである（以下、Y-11であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を2位に、他方を5位に有するテトラゾールである（以下、Y-12であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を2位に、他方を4位に有するチアゾールである（以下、Y-13であるとする）化合物、 $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を2位に、他方を5位に有するチアゾールである（以下、Y-14であるとする）化合物、または $A^1$  および $A^2$  のいずれか一方を1位に、他方を3位に有する1, 2, 4-トリアゾールである（以下、Y-15であるとする）化合物。

【0023】 $A^1$  または $A^2$  がヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキル、低級チオアルキル、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン、フェニルおよびチアジアゾリルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニルである（以下、 $A^1$  または $A^2$  がA-1であるとする）化合物、 $A^1$  または $A^2$  がハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルカルバモイル、ニトロ、フェニル、ベンゾイルおよびチエニルからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよいフリル、チアゾリル、チエニルまたはピラゾリルである（以下、 $A^1$  または $A^2$  がA-2であるとする）化合物、 $A^1$  または $A^2$  がハロゲンで置換されていてもよいビリジルである（以下、 $A^1$  または $A^2$  がA-3であるとする）化合物、 $A^1$  または $A^2$  がベンゾフリルまたはインドリルである（以下、 $A^1$  または $A^2$  がA-4であるとする）化合物、

10

20

30

40

50



【0024】 $A^1$  および  $A^2$  が共に  $A-1$  である（以下、 $A^1$  および  $A^2$  が  $A-5$  であるとする）化合物、 $A^1$  および  $A^2$  のいずれか一方が  $A-1$  であり、他方が  $A-2$  である（以下、 $A^1$  および  $A^2$  が  $A-6$  であるとする）化合物、 $A^1$  および  $A^2$  のいずれか一方が  $A-1$  であり、他方が  $A-3$  である（以下、 $A^1$  および  $A^2$  が  $A-7$  であるとする）化合物、 $A^1$  および  $A^2$  のいずれか一方が  $A-1$  であり、他方が  $A-4$  である（以下、 $A^1$  および  $A^2$  が  $A-8$  であるとする）化合物、 $A^1$  および  $A^2$  が共に  $A-2$  である（以下、 $A^1$  および  $A^2$  が  $A-9$  であるとする）化合物、 $A^1$  および  $A^2$  のいずれか一方が  $A-2$  であり、他方が  $A-3$  である（以下、 $A^1$  および  $A^2$  が  $A-10$  であるとする）化合物、

【0025】 $Z$  が単結合である化合物、 $Z$  が  $-N-$  または  $-HC=CH-$  である化合物、

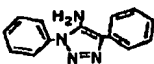

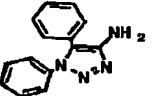
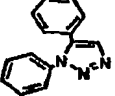
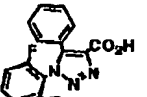
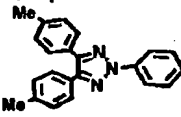
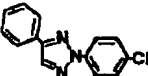
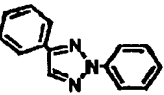
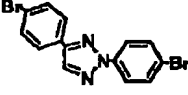
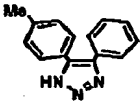
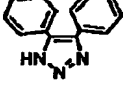
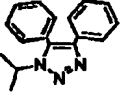
【0026】 $Z$  が単結合であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  からなる5員環並びに  $A^1$  および  $A^2$  の組み合わせ（ $Y$ 、 $A$ ）が以下のものである化合物。 $(Y-1, A-5)$ 、 $(Y-2, A-5)$ 、 $(Y-3, A-5)$ 、 $(Y-4, A-5)$ 、 $(Y-5, A-5)$ 、 $(Y-6, A-5)$ 、 $(Y-7, A-5)$ 、 $(Y-8, A-5)$ 、 $(Y-9, A-5)$ 、 $(Y-10, A-5)$ 、 $(Y-11, A-5)$ 、 $(Y-12, A-5)$ 、 $(Y-13, A-5)$ 、 $(Y-14, A-$

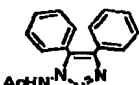
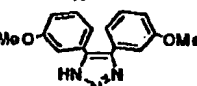
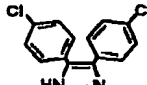
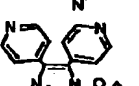
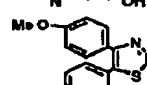
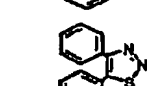
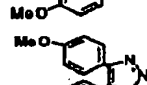
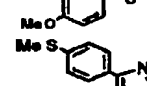
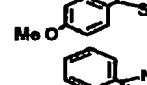
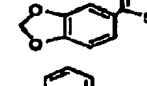
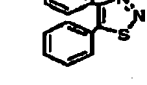
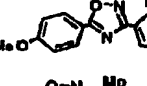
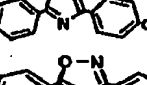
$5)$ 、 $(Y-1, A-6)$ 、 $(Y-2, A-6)$ 、 $(Y-3, A-6)$ 、 $(Y-4, A-6)$ 、 $(Y-5, A-6)$ 、 $(Y-6, A-6)$ 、 $(Y-7, A-6)$ 、 $(Y-8, A-6)$ 、 $(Y-9, A-6)$ 、 $(Y-10, A-6)$ 、 $(Y-11, A-6)$ 、 $(Y-12, A-6)$ 、 $(Y-13, A-6)$ 、 $(Y-14, A-6)$ 、 $(Y-1, A-7)$ 、 $(Y-2, A-7)$ 、 $(Y-3, A-7)$ 、 $(Y-4, A-7)$ 、 $(Y-5, A-7)$ 、 $(Y-6, A-7)$ 、 $(Y-7, A-7)$ 、 $(Y-8, A-7)$ 、 $(Y-9, A-7)$ 、 $(Y-10, A-7)$ 、 $(Y-11, A-7)$ 、 $(Y-12, A-7)$ 、 $(Y-13, A-7)$ 、 $(Y-14, A-7)$ 、 $(Y-1, A-8)$ 、 $(Y-2, A-8)$ 、 $(Y-3, A-8)$ 、 $(Y-4, A-8)$ 、 $(Y-5, A-8)$ 、 $(Y-6, A-8)$ 、 $(Y-7, A-8)$ 、 $(Y-8, A-8)$ 、 $(Y-9, A-8)$ 、 $(Y-10, A-8)$ 、 $(Y-11, A-8)$ 、 $(Y-12, A-8)$ 、 $(Y-13, A-8)$ 、 $(Y-14, A-8)$ 、 $(Y-1, A-9)$ 、 $(Y-2, A-9)$ 、 $(Y-3, A-9)$ 、 $(Y-4, A-9)$ 、 $(Y-5, A-9)$ 、 $(Y-6, A-9)$ 、 $(Y-7, A-9)$ 、 $(Y-8, A-9)$ 、 $(Y-9, A-9)$ 、 $(Y-10, A-9)$ 、 $(Y-11, A-9)$ 、 $(Y-12, A-9)$ 、 $(Y-13, A-9)$ 、 $(Y-14, A-9)$ 、 $(Y-1, A-10)$ 、 $(Y-2, A-10)$ 、 $(Y-3, A-10)$ 、 $(Y-4, A-10)$ 、 $(Y-5, A-10)$ 、 $(Y-6, A-10)$ 、 $(Y-7, A-10)$ 、 $(Y-8, A-10)$ 、 $(Y-9, A-10)$ 、 $(Y-10, A-10)$ 、 $(Y-11, A-10)$ 、 $(Y-12, A-10)$ 、 $(Y-13, A-10)$  または  $(Y-14, A-10)$ 。

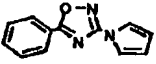
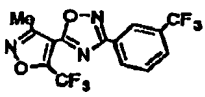
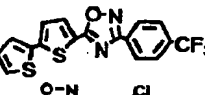
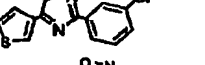
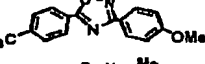
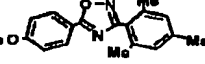
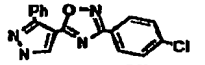
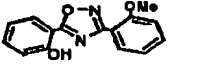
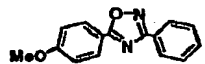
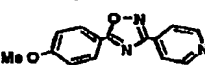
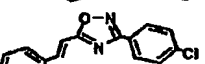


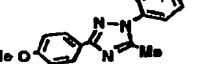


【0027】本発明に係る化合物（I）の例を以下の表に示す。

【0028】

【表1】

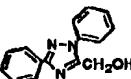
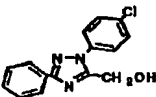

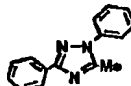
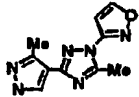
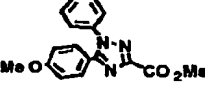
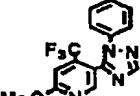
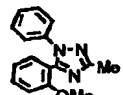
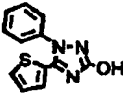
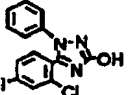
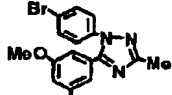
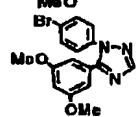
化合物No.	文献名または 販売会社名	(年,	巻,	頁)	構造式	融点(℃) またはMS
123TA14 -1	Organic Synthesis	1963	4	380		169-171
123TA14 -2	J. Am. Chem. Soc. (Maybridge)	1964	86	2213		
123TA15 -1	J. Prakt. Chem	1966	33	199		124
123TA15 -2	Zh.Org.Khim	1967	3	968		112-113
123TA15 -3	Maybridge					
123TA24 -1	Helv. Chim. Acta	1991	74	501		140-142
123TA24 -2	J. Chem. Soc. (C)	1968		2097		101
123TA24 -3	J. Chem. Soc. (C)	1968		2097		40
123TA24 -4	J. Chem. Soc. (C)	1968		2097		164
123TA45 -1	Tetrahedron Lett.	1993	34	1055		130-131
123TA45 -2	Tetrahedron Lett.	1993	34	1055		139-140
123TA45 -3	J. Org. Chem.	1987	52	375		126-8

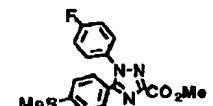
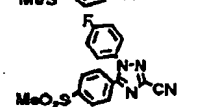
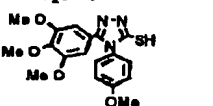
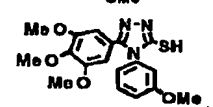
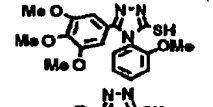
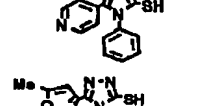
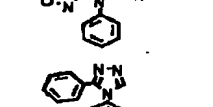

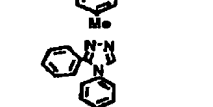
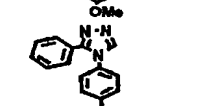
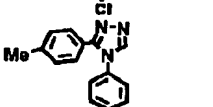
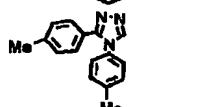

15			16		
123TA45 -4	J. Heterocycl. Chem.	1998: 33: 911		246-247	
123TA45 -5	J. Chem. Soc.	1988: 2917		oil	
123TA45 -6	J. Chem. Soc.	1988: 2917		187-8	
123TA45 -7	Heterocycles	1990: 31: 1669		161-163	
123TD45 -1	J. Med. Chem.	1985: 28: 442		81.5-82.5	
123TD45 -2	J. Med. Chem.	1985: 28: 442		56.5-58	
123TD45 -3	J. Med. Chem.	1985: 28: 442		84-86	
123TD45 -4	J. Med. Chem.	1985: 28: 442		117-119	
123TD45 -5	J. Med. Chem.	1985: 28: 442		107-109	
123TD45 -6	Maybridge			92-94	
124OD35 -1	Tetrahedron Lett.	1996: 37: 6627		no data	
124OD35 -2	Synthesis	1983: 6: 483		107-109	
124OD35 -3	Maybridge				

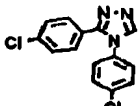
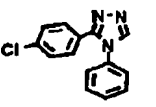
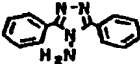
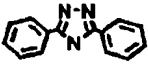
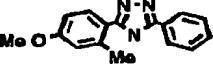
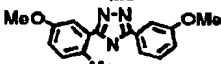
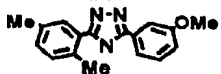
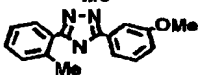

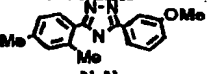
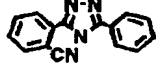
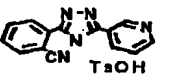
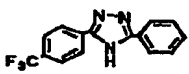
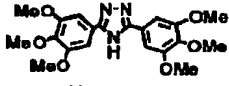

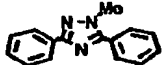
17					18	
124OD35 -4	Maybridge					
124OD35 -5	Maybridge					
124OD35 -6	Maybridge					121-122
124OD35 -7	Maybridge					125-127
124OD35 -8	J. Heterocycl. Chem.	1983	20	1698		114-115
124OD35 -9	Heterocycles	1996	43	1021		
124OD35 -10	Maybridge					
124OD35 -11	Arch. Pharm	1994	327	389		127-129
124OD35 -12						97-98
124OD35 -13	BIONET					
124OD35 -14	Maybridge					
124OD35 -15	Maybridge					
124TA13 -1	Tetrahedron Lett.	1985	26	5655		88-89
124TA13 -2	Synthesis	1998		59		198-200
124TA13 -3	Syntec					
124TA13 -4	Maybridge					

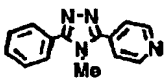
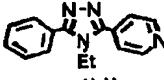
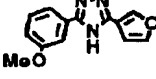
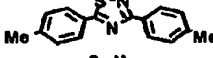
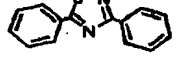
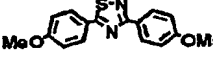
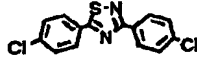
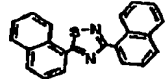
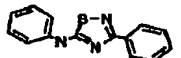
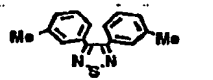

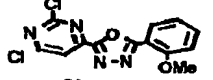
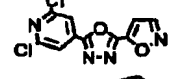
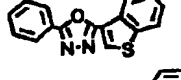
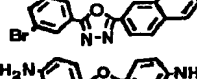
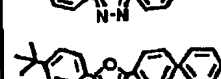

19

20

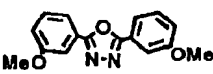
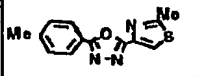
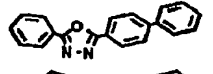
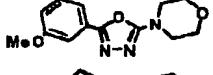
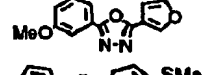
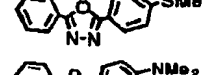
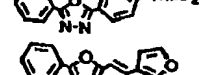
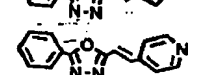
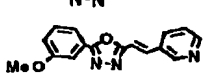
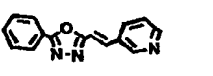
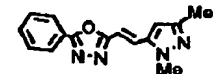
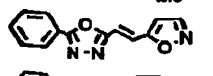
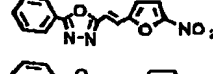
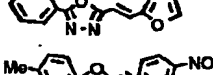
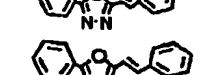
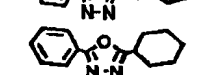
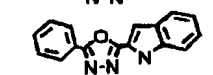


124TA13 -5	J. Chem. Soc.	1970	1515		175-6
124TA13 -6	J. Chem. Soc.	1970	1515		199-200
124TA13 -7	J. Chem. Soc.	1994	3563		139-149dec
124TA13 -8	J. Chem. Soc.	1994	3563		93-94
124TA13 -9	Maybridge				
124TA15 -1	Synthesis	1986	772		126-127
124TA15 -2	Maybridge				
124TA15 -3	Salor				
124TA15 -4	Maybridge				
124TA15 -5	Maybridge				
124TA15 -6	J. Heterocycl. Chem.	1983	20 1693		125-127
124TA15 -7	J. Heterocycl. Chem.	1983	20 1693		141-143

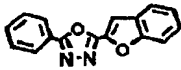
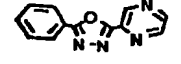

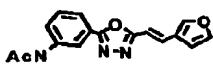




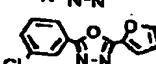
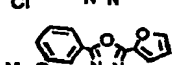
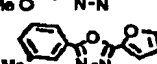
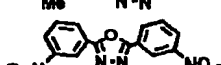
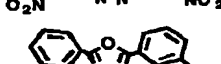


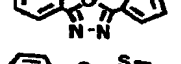
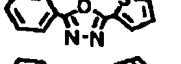
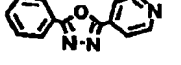
21		22	
124TA15 -8	Chem. Pharm. Bull	1997: 45: 987	 189-190
124TA15 -9	Chem. Pharm. Bull	1997: 45: 987	 263-264
124TA34 -1	J. Heterocycl. Chem.	1976: 16: 561	 252-253
124TA34 -2	J. Heterocycl. Chem.	1976: 16: 561	 199-200
124TA34 -3	J. Heterocycl. Chem.	1976: 16: 561	 185
124TA34 -4	J. Heterocycl. Chem.	1992: 29: 1101	 282
124TA34 -5	J. Heterocycl. Chem.	1992: 29: 1101	 201
124TA34 -6	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984: 57: 544	 139-140
124TA34 -7	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984: 57: 544	 149-151
124TA34 -8	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984: 57: 544	 121-2
124TA34 -9	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984: 57: 544	 189-190
124TA34 -10	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984: 57: 544	 165-6
124TA34 -11	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984: 57: 544	 192-194

23					24	
124TA34 -12	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984	57	544		184-6
124TA34 -13	Bull. Chem. Soc. Jpn	1984	57	544		174-175
124TA35 -1	J. Org. Chem.	1996	61	8397		192-195
124TA35 -2	J. Med. Chem.	1983	26	1187		191-192
124TA35 -3	J. Med. Chem.	1983	26	1187		152-3
124TA35 -4	J. Med. Chem.	1983	26	1187		112-4
124TA35 -5	J. Med. Chem.	1983	26	1187		127-130
124TA35 -6	J. Med. Chem.	1983	26	1187		100-102
124TA35 -7	J. Med. Chem.	1983	26	1187		144-6
124TA35 -8	J. Med. Chem.	1983	26	1187		155-7
124TA35 -9	J. Med. Chem.	1991	34	281		144-7
124TA35 -10	J. Med. Chem.	1991	34	281		196-9
124TA35 -11	J. Heterocycl. Chem.	1983	20	1693		224-226
124TA35 -12	J. Heterocycl. Chem.	1991	28	1197		171-171.5
124TA35 -13	Maybridge					
124TA35 -14	Bull. Chem. Soc. Jpn	1983	56	545		79-81

25					26
124TA35 -15	Acta. Chem. Scand	1991	45	609	 81-82
124TA35 -16	Acta. Chem. Scand	1991	45	609	 74-75
124TA35 -17					 169-170
124TD35 -1	Chem. Commun.	1984		1386	 55-57
124TD35 -2	Bull. Chem. Soc. Jpn	1985	58	995	 91-91.5
124TD35 -3	Bull. Chem. Soc. Jpn	1985	58	995	 139-139.5
124TD35 -4	Bull. Chem. Soc. Jpn	1985	58	995	 161.5-2.5
124TD35 -5	Bull. Chem. Soc. Jpn	1985	58	995	 180-180.5
124TD35 -6	Salor				 72-73
125TD34 -1	J. Heterocycl. Chem.	1990	27	1861	
134OD25 -2	東京化成				
134OD25 -3	Maybridge				
134OD25 -4	Maybridge				
134OD25 -5	Maybridge				
134OD25 -6	Lancaster				
134OD25 -7	Fluka				
134OD25 -8	Aldrich				

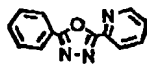
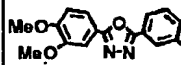
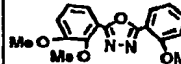

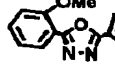
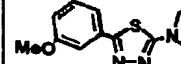
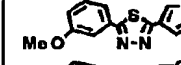

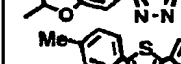









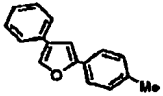
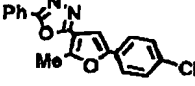
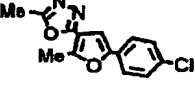
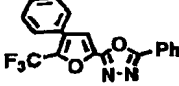
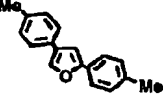


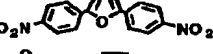
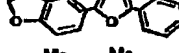
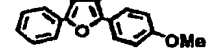



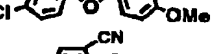


27		28
134OD25 -9	Lancaster	 98-100
134OD25 -10	Maybridge	 196-199
134OD25 -11	Aldrich	 166-170
134OD25 -12		 121-122
134OD25 -13		 202-203
134OD25 -14		 120-122
134OD25 -15		 135-140
134OD25 -16		 181-182.5
134OD25 -17		 169-170.5
134OD25 -18		 142-143
134OD25 -19		 170-172
134OD25 -20		 146.5-148
134OD25 -21		 154-156
134OD25 -22		 223-224
134OD25 -23		 131-132
134OD25 -24		 258-260
134OD25 -25		 121-124
134OD25 -26		 108-109
134OD25 -27		 261-263

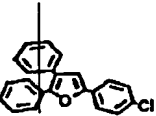
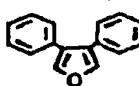

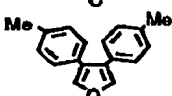
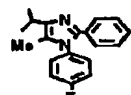
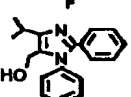
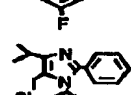
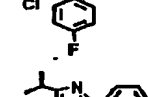
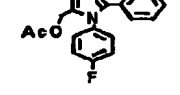
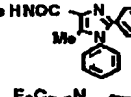
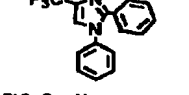
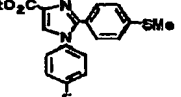
134OD25 -28		148-149
134OD25 -29		164-165.5
134OD25 -30		88-89
134OD25 -31		228-229
134OD25 -32		70-71
134OD25 -33		65-67
134OD25 -34		95-97
134OD25 -35		118-120
134OD25 -36		120.5-122
134OD25 -37		94-95.5
134OD25 -38		101-102
134OD25 -39		234-236
134OD25 -40		82-83
134OD25 -41		160-164
134OD25 -42		103-105
134OD25 -43		118-119
134OD25 -44		140-142
134OD25 -45		126-127

【0037】

【表10】

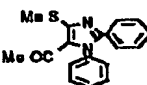
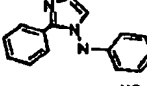
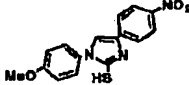
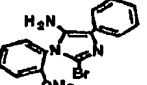
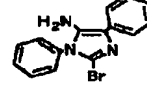
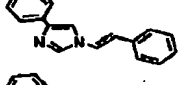

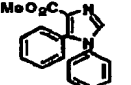
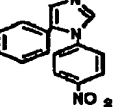
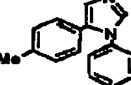
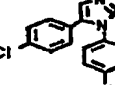
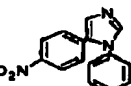
31			32		
134OD25 -46				127-128	
134OD25 -47				176-178	
134OD25 -48				122-124	
134OD25 -49				165-167	
134OD25 -50				111-113	
134TD25 -1				117-119	
134TD25 -2				75.5-76.5	
134TD25 -3				90-91	
134TD25 -4				66-67	
134TD25 -5				111-113	
134TD25 -6				61-62.5	
F23 -1	Synth. Lett	1991	869		no mp
F23 -2	Synth. Lett	1991	869		no mp
F23 -3	Maybridge				
F24 -1	Synthesis	1981	625		109-110
F24 -2	Synthesis	1983	49		175

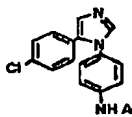
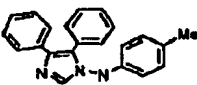
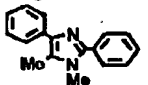
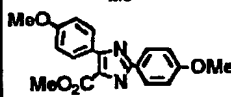
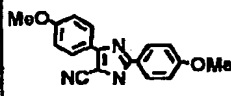
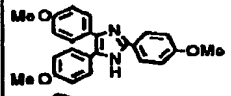
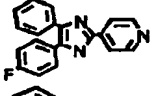
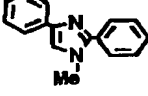
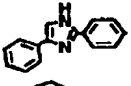
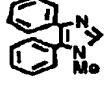
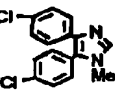
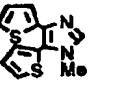
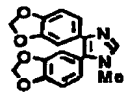
F24 -3	Synthesis	1983	49		133
F24 -4	Maybridge				
F24 -5	Maybridge				
F24 -6	Maybridge				
F24 -7	Chem. Commun.	1968	33		129-130
F25 -1	Synthesis	1984	7 593		195-196
F25 -2	Synthesis	1984	7 593		167-168
F25 -3	Synthesis	1984	7 593		210dec
F25 -4	Synthesis	1987	1022		97-98
F25 -5	Synthesis	1996	388		54-55.5
F25 -6	J. Chem. Soc.	1997	477		91-92
F25 -7	J. Chem. Soc.	1997	477		105-107
F25 -8	J. Chem. Soc.	1997	477		85-86
F25 -9	Chem. Pharm. Bull	1996	44 448		117-118
F25 -10	Lancaster				82-84
F25 -11	Maybridge				

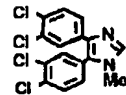
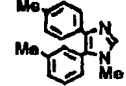
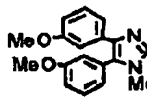
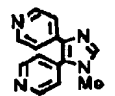
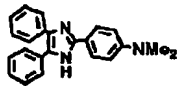
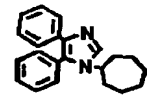
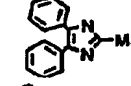
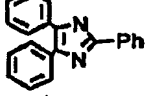
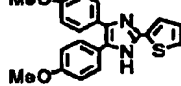
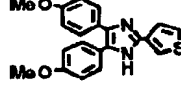
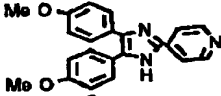

F25 -12	Maybridge					
F34 -1	Tetrahedron	1994	50	9583		107-111
F34 -2	Tetrahedron	1994	50	9583		133-134
F34 -3	Chem. Commun.	1992		656		105-7
IM12 -1	Salor					
IM12 -2	Salor					
IM12 -3	Salor					
IM12 -4	Salor					
IM12 -5	J. Chem. Soc.	1991		2821		220-221
IM12 -6	Heterocycles	1995	41	1617		
IM12 -7	Chem. Pharm. Bull	1997	45	987		oil
IM12 -8	Chem. Pharm. Bull	1997	45	987		210-211

37

38

IM12 -9	Chem. Commun.	1984		430		105
IM12 -10	Chem. Ber	1989	122	1983		208
IM14 -1	Maybridge					
IM14 -2	J. Org. Chem.	1964	29	153		187-192dec
IM14 -3	J. Org. Chem.	1964	29	153		195-210dec
IM14 -4	J. Heterocycl. Chem	1978	15	1543		
IM14 -5	J. Heterocycl. Chem	1978	15	1543		
IM15 -1	Synthesis	1990		781		153-155
IM15 -2	J. Org. Chem.	1977	42	1153		154-155
IM15 -3	J. Org. Chem.	1977	42	1153		97-98
IM15 -4	J. Org. Chem.	1977	42	1153		154-5
IM15 -5	J. Org. Chem.	1977	42	1153		164-5

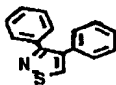
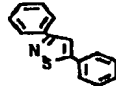

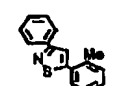
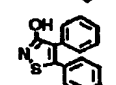
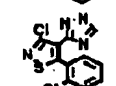
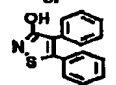
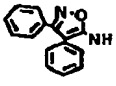
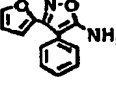
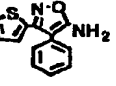
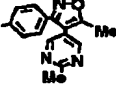
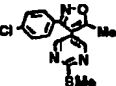
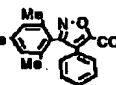
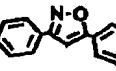
IM15 -6	Maybridge					
IM15 -7	J. Chem. Soc.	1992		147		173-175
IM24 -1	J. Org. Chem.	1993	58	7092		62-64
IM24 -2	J. Org. Chem.	1997	62	8480		182-183
IM24 -3	J. Org. Chem.	1997	62	8480		200-201.5
IM24 -4	Heterocycles	1994	38	575		88-94
IM24 -5	Heterocycles	1994	38	575		291dec
IM24 -6	Bull. Soc. Chim. Belg	1986	95	1073		116
IM24 -7	Chem. Ber	1896	29	2097		
IM45 -1	J. Chem. Soc.	1980		244		156-157
IM45 -2	J. Chem. Soc.	1980		244		172-3
IM45 -3	J. Chem. Soc.	1980		244		134-5
IM45 -4	J. Chem. Soc.	1980		244		162-3

41				42			
IM45 -5	J. Chem. Soc.	1980		244		144-5	
IM45 -6	J. Chem. Soc.	1980		244		138-9	
IM45 -7	J. Chem. Soc.	1980		244		94-95	
IM45 -8	J. Chem. Soc.	1980		244		196-7	
IM45 -9	Heterocycles	1990	31	2187		177.5-179.5	
IM45 -10	Heterocycles	1990	31	2187		132-133.5	
IM45 -11	Helv. Chim. Acta	1978	61	286		241.5-242.5	
IM45 -12	Helv. Chim. Acta	1978	61	286		275-277	
IM45 -13	Chem. Pharm. Bull	1991	39	651		195-196	
IM45 -14	Chem. Pharm. Bull	1991	39	651		201.5-204	
IM45 -15	Chem. Pharm. Bull	1991	39	651		182-185	
IM45 -16	東京化成					228-230	



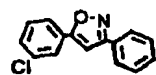
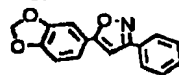
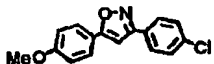
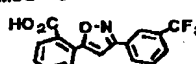
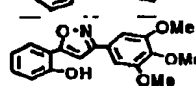
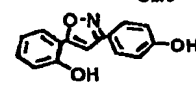
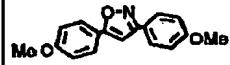
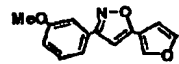
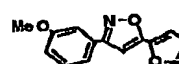

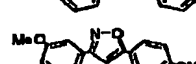
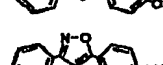

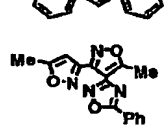
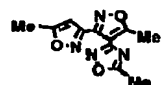
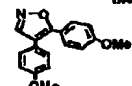
43


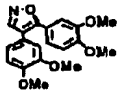
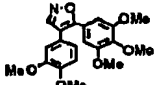
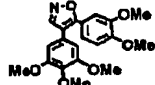
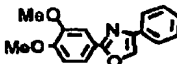
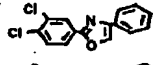
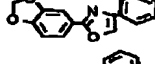
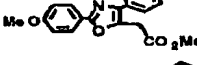
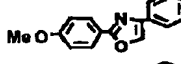
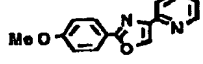
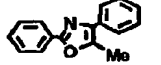
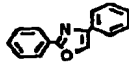
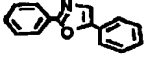

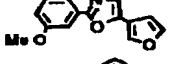
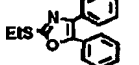
44

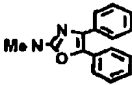
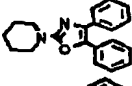
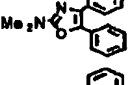
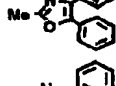
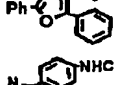

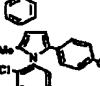
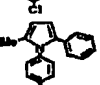
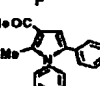
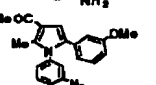
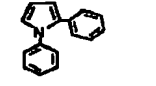

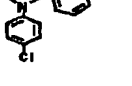

IT34 -1	Chem. Commun.	1970	386		82-83.5
IT35 -1	Chem. Lett.	1984	1691		80-81
IT35 -2	Chem. Lett.	1984	1691		
IT35 -3	Chem. Lett.	1984	1691		
IT45 -1	Maybridge				
IT45 -2	Maybridge				
IT45 -3	J. Chem. Soc.	1972	1432		245-7
IX34 -1	Synthetic Lett.	1996	695		160
IX34 -2	Synthetic Lett.	1996	695		
IX34 -3	Synthetic Lett.	1996	695		
IX34 -4	Maybridge				
IX34 -5	Maybridge				
IX34 -6	J. Heterocycl. Chem.	1990: 27	2097		143-145
IX35 -1	Synthesis	1992	1205		140-142

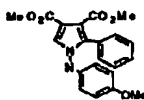

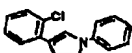
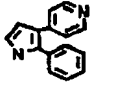


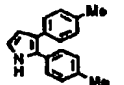
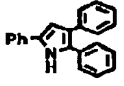
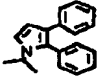




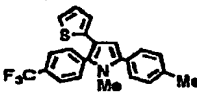
45



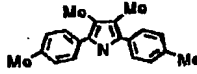
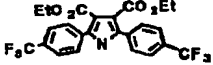




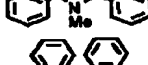

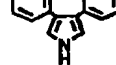
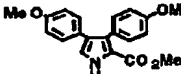
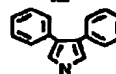
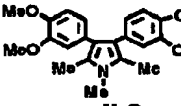
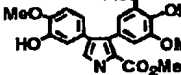
46

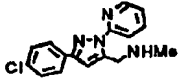
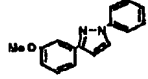
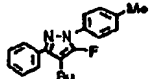
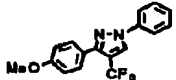
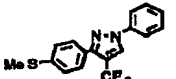
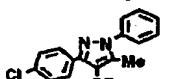
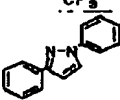
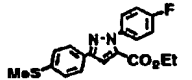
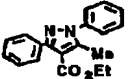
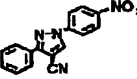
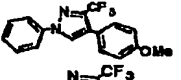
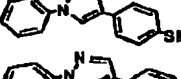
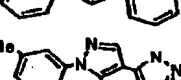
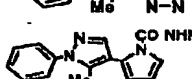
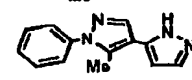
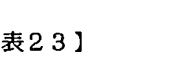
IX35 -2	Synthesis	1992		1205		124-126
IX35 -3	Synthesis	1992		1205		122-123
IX35 -4	Organic Synthesis	1988	6	278		175-176
IX35 -5	J. Org. Chem.	1988	48	4590		177-8
IX35 -6	Acta. Chem. Scand.	1994	48	61		235-238
IX35 -7	Acta. Chem. Scand.	1994	48	61		269-270
IX35 -8						165-166
IX35 -9						36-37
IX35 -10						47-48
IX35 -11						80-81
IX35 -12						78-78.5
IX35 -13						129.5-130.5
IX35 -14						59-60
IX45 -1	Maybridge					
IX45 -2	Maybridge					
IX45 -3	J. Org. Chem.	1995	60	6637		86-87

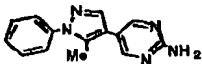
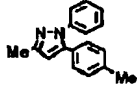

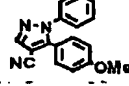

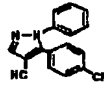
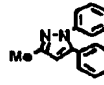
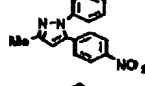
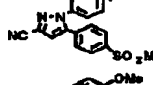
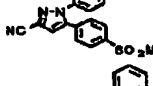
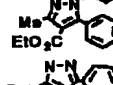
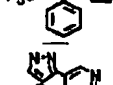


IX45 -4	J. Org. Chem.	1996	61	5435		68-70
IX45 -5	J. Org. Chem.	1996	61	5435		126-128
IX45 -6	J. Org. Chem.	1996	61	5435		82-84
IX45 -7	J. Org. Chem.	1996	61	5435		52-54
OX24 -1	Tetrahedron	1996	52	10131		123-4
OX24 -2	Tetrahedron	1996	52	10131		114-5
OX24 -3	Tetrahedron	1996	52	10131		98-99
OX24 -4	J. Org. Chem.	1996	61	3749		94-95
OX24 -5	J. Org. Chem.	1996	61	4623		97.5-99
OX24 -6	J. Org. Chem.	1996	61	4623		181-182
OX24 -7	Salor					
OX24 -8	東京化成					105
OX25 -1	J. Heterocycl. Chem.	1975	12	269		72-74
OX25 -2						88-90
OX25 -3						
OX45 -1	Salor					

49					50	
OX45 -2	J. Med. Chem.	1968	11	1092		167-8
OX45 -3	J. Med. Chem.	1968	11	1092		140-141
OX45 -4	J. Med. Chem.	1968	11	1092		77-79
OX45 -5	J. Heterocycl. Chem.	1975	12	263		22-24
OX45 -6	Maybridge					
OX45 -7	Maybridge					
P12 -1	J. Chem. Soc. Perkin Trans 1	1990		2995		119-120
P12 -2	Eur. J. Med. Chem.	1992	27	70		131-133
P12 -3	Eur. J. Med. Chem.	1992	27	70		140-142
P12 -4	Heterocycles	1994	37	1549		134
P12 -5	Heterocycles	1994	37	1549		104
P12 -6	Synthesis	1995		1315		80-82
P12 -7	Synthesis	1995		1315		oil
P12 -8	Synthesis	1995		1315		74-76

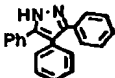

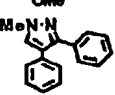
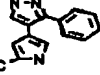
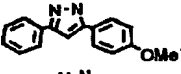
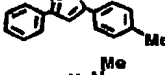
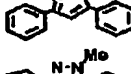
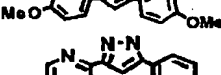
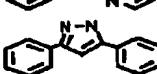
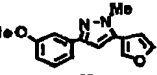
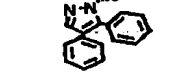

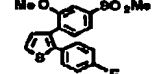
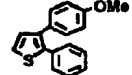

P12 -9	J. Chem. Soc.	1996		1617		152-154
P13 -1	Tetrahedron Lett	1996	37	4099		122-123
P13 -2	Tetrahedron Lett	1996	37	4099		41-42
P23 -1	Tetrahedron	1995	51	13271		215-6
P23 -2	SALOR					
P23 -3	J. Org. Chem.	1994	59	4551		oil
P23 -4	J. Org. Chem.	1994	59	4551		124-125
P23 -5	J. Org. Chem.	1995	60	6637		139-140
P23 -6	J. Chem. Soc.	1997		1851		131-2
P23 -7	Bull. Chem. Soc. Jpn	1995	68	2735		143.5-4.5
P24 -1	Organic Synthesis	1955	3	358		174-176
P24 -2	J. Org. Chem.	1978	43	3970		196-196.5
P24 -3	J. Chem. Soc.	1997		1851		131-2
P24 -4	Maybridge					


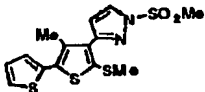
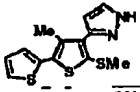
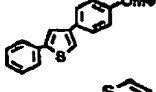
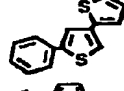
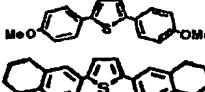
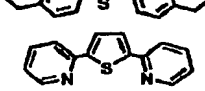
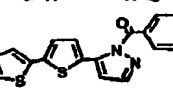
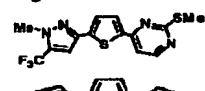
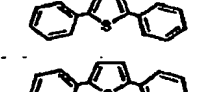
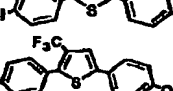
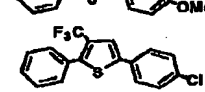
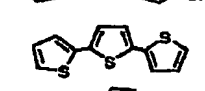
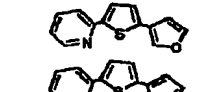
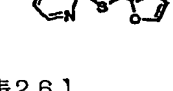
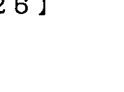

P25 -1	Salor					
P25 -2	MENAI					
P25 -3	J. Org. Chem.	1978	43	3370		138-139
P25 -4	J. Org. Chem.	1984	49	4780		126-7
P25 -5	J. Org. Chem.	1996	61	1180		215-216
P25 -6	Heterocycles	1988	24	2437		139-140
P25 -7	Heterocycles	1986	24	2437		150-151
P25 -8	Heterocycles	1986	24	2437		156-157
P25 -9	Bull. Chem. Soc. Jpn	1990	63	3595		105-107
P34 -1	Salor					
P34 -2	J. Org. Chem.	1992	57	2245		92-95
P34 -3	J. Org. Chem.	1995	60	6637		169-171
P34 -4	Heterocycles	1987	26	3197		125-128
P34 -5	DP00658 (Maybridge)					
P34 -6	Chem. Commun.	1997		207		158-9

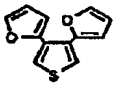
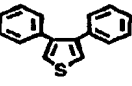
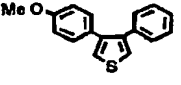
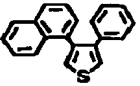
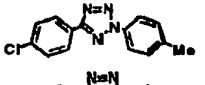
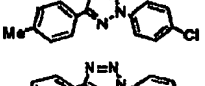
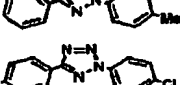
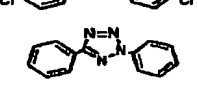
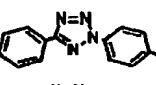
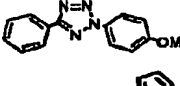
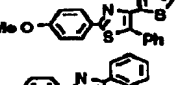
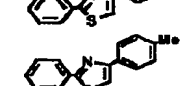
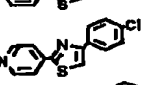
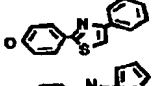
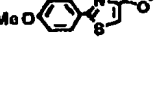
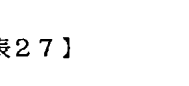

PZ13 -1	Synthesis	1991		1153		76-79
PZ13 -2	Maybridge					
PZ13 -3	J. Org. Chem.	1996	61	2763		oil
PZ13 -4	J. Heterocycl. Chem.	1993	30	365		90-91
PZ13 -5	J. Heterocycl. Chem.	1993	30	365		98-99
PZ13 -6	J. Heterocycl. Chem.	1993	30	365		336,335,301,123,118,77
PZ13 -7	Heterocycles	1992	33	813		81-83
PZ13 -8	Chem. Pharm. Bull	1997	45	987		100-102
PZ13 -9	Can. J. Chem	1997	75	913		102.5-105
PZ13 -10	J. Heterocycl. Chem.	1990	27	1847		225
PZ14 -1	J. Heterocycl. Chem.	1998	30	365		318,303,78,77
PZ14 -2	J. Heterocycl. Chem.	1993	30	365		334,319,104,77
PZ14 -3	Heterocycles	1992	33	813		95-97
PZ14 -4	Maybridge					
PZ14 -5	Maybridge					
PZ14 -6	Maybridge					

PZ14 -7	Maybridge					
PZ15 -1	Tetrahedron	1994	50	12727		oil
PZ15 -2	Synthesis	1997		337		102-104
PZ15 -3	Synthesis	1997		337		110-112
PZ15 -4	Synthesis	1997		337		108-110
PZ15 -5	Synthesis	1997		337		106-108
PZ15 -6	J. Org. Chem.	1988	53	1973		oil
PZ15 -7	J. Org. Chem.	1988	53	1973		99-100
PZ15 -8	Chem. Pharm. Bull	1997	45	987		194-196
PZ15 -9	Chem. Pharm. Bull	1997	45	987		153-154
PZ15 -10	Bull. Chem. Soc. Jpn	1973	46	947		121
PZ34 -1	Tetrahedron	1996	52	4383		188
PZ34 -2	Peakdale					
PZ34 -3	Peakdale					



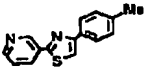

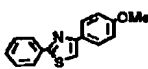
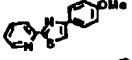
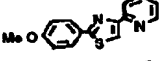
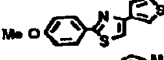
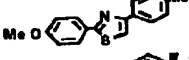
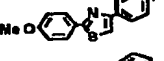
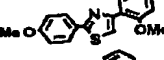
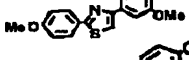
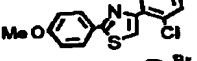
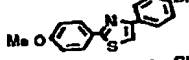
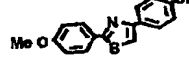

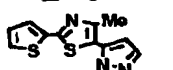
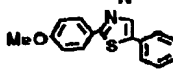
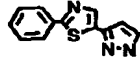
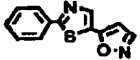
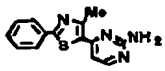
PZ34 -4	J. Org. Chem.	1978: 43	3370		259-261
PZ34 -5	J. Chem. Soc.	1991	329		126-7
PZ34 -6	Bull. Soc. Chim. Belg	1986: 96	1073		
PZ34 -7	BIONET				
PZ35 -1	J. Chem. Soc.	1994:	2533		158-160
PZ35 -2	J. Chem. Soc.	1994:	2533		oil
PZ35 -3	Can. J. Chem	1980: 58	494		59-60
PZ35 -4					107-108
PZ35 -5	東京化成				
PZ35 -6	Lancaster				199-200
PZ35 -7					
PZ45 -1	Bull. Chem. Soc. Jpn	1992: 65	698		116-117
T23 -1	J. Heterocycl. Chem.	1996: 33	687		120-121
T23 -2	Heterocycles	1996: 43	2747		132-134
T23 -3	Bull. Chem. Soc. Jpn	1994: 67	2187		67-68

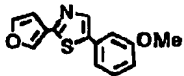
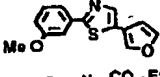
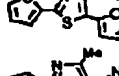
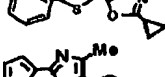
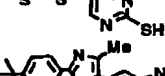
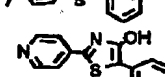
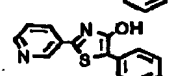
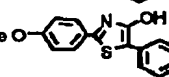
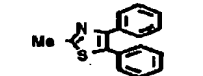
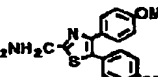
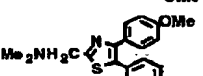

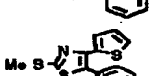
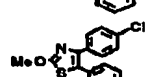

T23 -4	Maybridge					
T24 -1	Maybridge					
T24 -2	Maybridge					
T24 -3	Bull. Chem. Soc. Jpn	1994	67	2187		159-161
T24 -4	Bull. Chem. Soc. Jpn	1994	67	2187		74-76
T25 -1	Tetrahedron	1996	52	12677		225-226
T25 -2	Tetrahedron	1996	52	12677		164
T25 -3	Maybridge					
T25 -4	Maybridge					
T25 -5	Maybridge					
T25 -6	J. Org. Chem.	1992	57	1722		148-9
T25 -7	J. Org. Chem.	1992	57	1722		161-2
T25 -8	Heterocycles	1994	39	819		141
T25 -9	Heterocycles	1994	39	819		140
T25 -10	ALDRICH					
T25 -11						60-61
T25 -12						82-83

T34 -1	Maybridge					
T34 -2	J. Org. Chem.	1997	62	1940		115-116
T34 -3	J. Org. Chem.	1997	62	1940		oil
T34 -4	J. Org. Chem.	1997	62	1940		104-106
TZ -1	Maybridge					
TZ -2						139-141
TZ -3						102-103
TZ -4						161-163
TZ -5						101-102
TZ -6						118-119
TZ -7						101-101.5
TZ24 -1	Heterocycles	1991	32	2127		130-131
TZ24 -2	Chem. Lett.	1984		1691		92.5-93.5
TZ24 -3	Maybridge					
TZ24 -4						148-150
TZ24 -5						98.5-100
TZ24 -6						77-78

65

66

TZ24 -7			65-68
TZ24 -8			200-201
TZ24 -9			130-131
TZ24 -10			
TZ24 -11			111-112
TZ24 -12			125.5-126.5
TZ24 -13			160-162
TZ24 -14			121-123
TZ24 -15			66.5-67.5
TZ24 -16			80.5-82
TZ24 -17			111-113
TZ24 -18			186-188
TZ24 -19			156-157
TZ24 -20			178-180
TZ25 -1	Maybridge		
TZ25 -2			131-132
TZ25 -3	BIONET		
TZ25 -4	BIONET		
TZ25 -5	BIONET		

TZ25 -6						61-62
TZ25 -7						
TZ25 -8	Synthesis	1994		1467		65-66.5
TZ25 -9	Maybridge					
TZ25 -10	Maybridge					
TZ25 -11	Maybridge					
TZ25 -12	J. Med. Chem.	1991	34	2158		280dec
TZ25 -13	J. Med. Chem.	1991	34	2158		273-6
TZ25 -14	J. Med. Chem.	1991	34	2158		218-220
TZ45 -1	Salor					
TZ45 -2	J. Med. Chem.	1994	37	1189		146-8
TZ45 -3	J. Med. Chem.	1994	37	1189		204-6
TZ45 -4	Heterocycles	1991	32	2127		oil
TZ45 -5	Heterocycles	1991	32	2127		91-92
TZ45 -6	Maybridge					

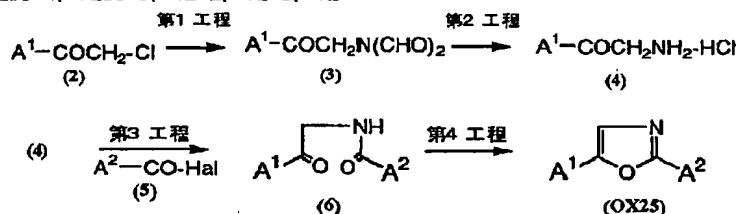
【0056】上記表中、好ましい化合物は123TA14-2、1  
23TD45-6、124OD35-12、124OD35-13、124OD35-14、124O  
D35-15、124TA35-17、124TD35-6、134OD25-9、134OD25-  
10、134OD25-11、134OD25-12、134OD25-13、134OD25-1  
4、134OD25-15、134OD25-16、134OD25-17、134OD25-1  
8、134OD25-19、134OD25-20、134OD25-21、134OD25-2  
2、134OD25-23、134OD25-24、134OD25-25、134OD25-2  
6、134OD25-27、134OD25-28、134OD25-29、134OD25-3  
0、134OD25-31、134OD25-32、134OD25-33、134OD25-3  
4、134OD25-35、134OD25-36、134OD25-37、134OD25-3  
8、134OD25-39、134OD25-40、134OD25-41、134OD25-4  
2、134OD25-43、134OD25-44、134OD25-45、134OD25-4

6、134OD25-47、134OD25-48、134OD25-49、134OD25-5  
0、134TD25-1、134TD25-2、134TD25-3、134TD25-4、134  
TD25-5、134TD25-6、F25-10、IM45-12、IM45-16、IX35-  
1、IX35-8、IX35-9、IX35-12、IX35-13、OX24-5、OX24-  
7、OX24-8、OX25-1、OX25-2、PZ35-4、PZ35-5、PZ35-  
6、TZ5-1、TZ-1、TZ-2、TZ-3、TZ-4、TZ-5、TZ-6、TZ-  
7、TZ24-2、TZ24-3、TZ24-4、TZ24-5、TZ24-6、TZ24-  
7、TZ24-8、TZ24-9、TZ24-11、TZ24-12、TZ24-13、TZ2  
4-14、TZ24-15、TZ24-16、TZ24-17、TZ24-18、TZ24-1  
9、TZ24-20、TZ25-2およびTZ25-6である。

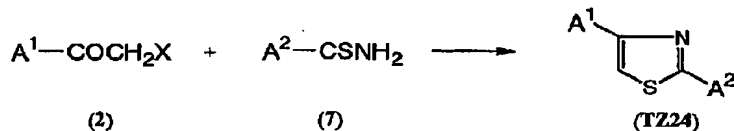
【0057】さらに好ましい化合物は123TA14-2、124OD  
35-12、124OD35-13、124OD35-14、124OD35-15、124TA35

-17, 124TD35-6, 134OD25-9, 134OD25-10, 134OD25-11, 134OD25-12, 134OD25-13, 134OD25-14, 134OD25-15, 134OD25-16, 134OD25-17, 134OD25-19, 134OD25-20, 134OD25-23, 134OD25-25, 134OD25-27, 134OD25-28, 134OD25-30, 134OD25-32, 134OD25-33, 134OD25-34, 134OD25-35, 134OD25-36, 134OD25-37, 134OD25-38, 134OD25-40, 134OD25-41, 134OD25-42, 134OD25-43, 134OD25-46, 134OD25-49, 134TD25-1, 134TD25-2, 134TD25-4, 134TD25-5, 134TD25-6, F25-10, IX35-1, IX35-8, IX35-9, IX35-12, IX35-13, OX24-5, OX24-7, OX24-8, OX25-1, OX25-2, PZ35-4, PZ35-5, PZ35-6, TZ-1, TZ-2, TZ-3, TZ-4, TZ-5, TZ-6, TZ-7, TZ24-2, TZ24-3, TZ24-5, TZ24-6, TZ24-7, TZ24-9, TZ24-11, TZ24-12, TZ24-13, TZ24-14, TZ24-16, TZ25-2およびTZ25-6である。

【0058】特に好ましい化合物は123TA14-2, 124OD35-12, 124OD35-15, 124OD35-13, 124TD35-6, 134OD25-9, 134OD25-10, 134OD25-11, 134OD25-15, 134OD25-14, 134OD25-23, 134OD25-28, 134OD25-27, 134OD25-32, 134OD25-40, 134OD25-46, 134TD25-1, 134TD25-4, 134TD25-5, F25-10, IX35-1, IX35-13, IX35-8, IX35-9, OX24-5, OX24-8, PZ35-4, PZ35-5, TZ-1, TZ-2, TZ-\*



(式中、Halはハロゲンを示し、その他の記号は前記と同義)  
例えばSynthesis, 112 (1990) またはTetrahedron Lett., 30, 5285 (1989)記載の方法によって、まずクロロアセトフェノン(2)をアミノアセトフェノン(4)に変換する。(4)は酸ハライドでアシル化後、オキシ塩化リン、ポリリン酸、三塩化リン、ジメチルジクロルシラン等で※



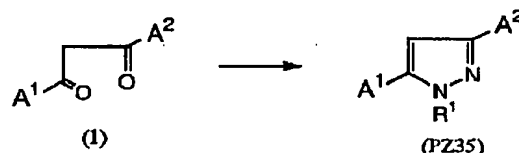
(式中、Xはハロゲンまたはトルエンシルホニルオキシ(以下、OTsとする)であり、その他の記号は前記と同義)

例えばJ. Heterocycl. Chem., 28, 673 (1991) 記載の方法に従って、2-ハロアセトフェノン(2)(例えば2-ブロモアセトフェノン)とチオアミド(7)を、アルコール、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温ないし溶媒の還流温度で反応させると2位および4位にA<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>を有するチアゾール誘導体(TZ24)に導く事が出

\* 3, TZ-4, TZ-7, TZ24-3, TZ24-6およびTZ24-11である。

【0059】本発明に係る化合物(I)は、例えば次の方法で合成する事が出来る。市販試薬として入手可能であるか、表1〜28記載に記載された文献の方法を応用して合成することができる。特に記載無き場合は例えば次の方法で合成する事が出来る。

【0060】1) ピラゾール誘導体(PZ35)の合成【化3】



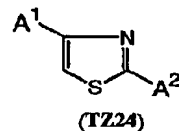
(式中、各記号は前記と同義)

1, 3-ジケトン(1)とヒドラジンを溶媒中加温し、ピラゾール誘導体(PZ35)を得る事が出来る。溶媒はアルコール等を用いればよい。反応温度は室温ないし溶媒の還流温度で行えばよい。

【0061】2) オキサゾール誘導体(OX25)の合成【化4】

※ 閉環しオキサゾール体(OX25)を得る事が出来る。溶媒は使用しないか、あるいはアセトニトリル、ジメチルホルムアミドまたはトルエン等を用いればよく、反応温度は室温ないし溶媒の還流温度で行えばよい。

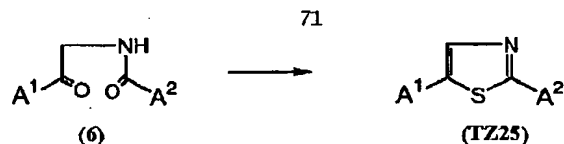
【0062】3) チアゾール誘導体(TZ24)の合成【化5】



来る。

【0063】以下の方法でも合成出来る。Synth. Commun., 28, 2371 (1998) 記載の方法により、アセトフェノンをトシレート体(2: X=OTs)とし、チオアミド(7)と反応させる。溶媒は、塩化メチレン、メタノールまたはエタノール等を使用すればよく、反応温度は室温ないし溶媒の還流温度で行う。

【化6】

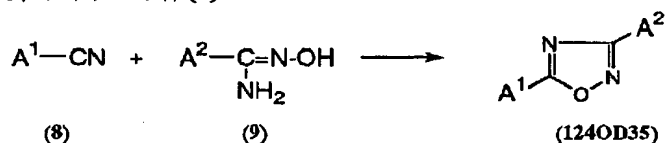


(式中、各記号は前記と同義)

2位および5位にA<sup>1</sup> およびA<sup>2</sup> を有するチアゾール誘導体(TZ25)は、例えばCollect. Czech. Chem, 58, 2720 (1993)記載の方法に従って、ケトアミド体(6)とローソ\*

ン試薬を反応させ合成することができる。溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはジオキサン等を使用すればよく、反応温度は室温ないし溶媒の還流温度で行う。

【0064】4) 1, 2, 4-オキサジアゾール誘導体(1240D35)の合成  
【化7】



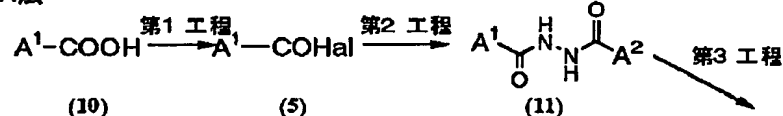
(式中、各記号は前記と同義)

例えばTetrahedron 46, 3941 (1990)記載の方法に従って、塩化亜鉛存在下、アミドオキシム(9)とニトリル(8)より1, 2, 4-オキサジアゾール(1240D35)を合成する事が出来る。溶媒は、酢酸エチル、酢酸ブチルなどが※

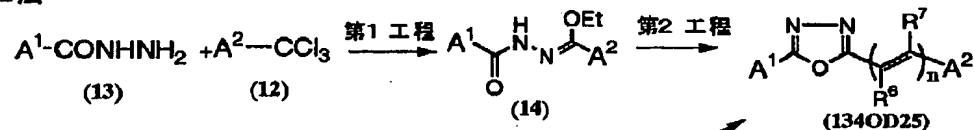
※用いられる。反応温度は室温ないし溶媒の還流温度で行う。

【0065】5) 1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体(1340D25)の合成  
【化8】

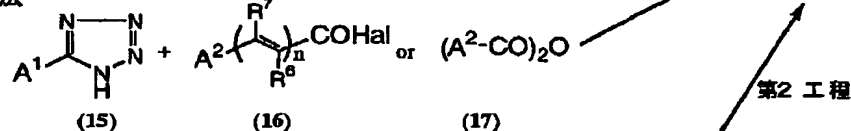
A法



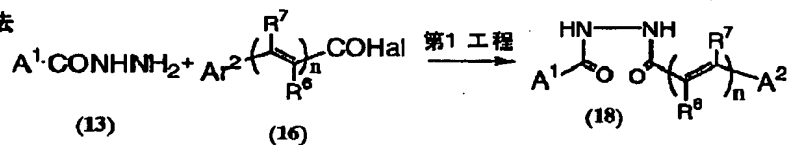
B法



C法



D法



(式中、Halはハロゲンであり、nは0または1であり、その他の各記号は前記と同義)

【A法】(10 → 5 → 11 → 1340D25)

化合物(1340D25)の合成は、例えばJ. Org. Chem., 58, 2628 (1993)記載の方法で実施することが出来る。

第1工程：原料がカルボン酸の場合は、まず塩化チオニルや塩化オキザリル等で酸ハロゲン化物(5)に変換する。

第2工程：(5)にヒドラジン-水和物を反応させると、中間体の1, 2-ビスベンゾイルヒドラジン(11)が得られる。反応は、塩化メチレン溶媒が好ましく、氷冷ないし溶媒の還流温度で行う。

第3工程：(11)をオキシ塩化リン、ポリリン酸、三塩化

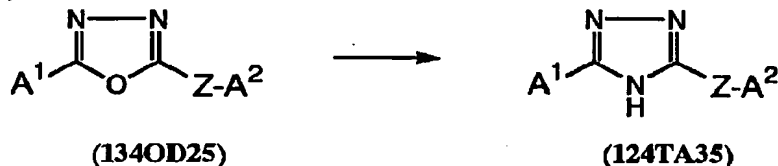
リン、ジメチルジクロルシランで閉環し1340D25とする。溶媒は使用しないか、あるいはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トルエン等を使用すればよく、反応温度は室温ないし150℃までが望ましい。

【0066】【B法】(12 + 13 → 14 → 1340D25)

B法は、例えばSynthesis, 946 (1979)の方法にしたがって合成する。即ち、フェニルトリクロルメタン(12)とヒドラジド(13)を塩基存在下、アルコール溶媒中加熱還流し1340D25を得る。本反応は、塩基として炭酸ナトリウムならびにピリジン等を用いればよく、溶媒はメタノール、エタノール等のアルコール類を用いることができる。未閉環中間体(14)が残存した場合は、パラトルエンスルホン酸等の酸触媒下、ジメチルホルムアミド溶媒中

130℃で加熱することによって1340D25に変換できる。

【0067】[C法](15 + 16 or 17 → 1340D25)  
J. Gen. Chem. USSR., 1125 (1992)記載の方法に従って、テトラゾール(15)と酸塩化物(16)または酸無水物(17)を加熱すると1340D25を得ることが出来る。溶媒は使用しないか、あるいはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ピリジンまたはトルエン等を使用すればよく、反応温度は50ないし150℃までが望ましい。尚、原料のテトラゾール(15)は、市販試薬を用いるか、または\*10

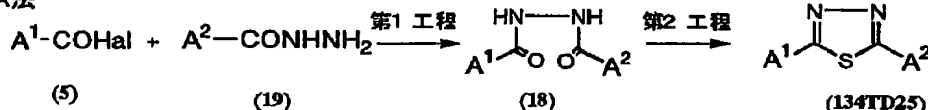


(式中、各記号は前記と同義)

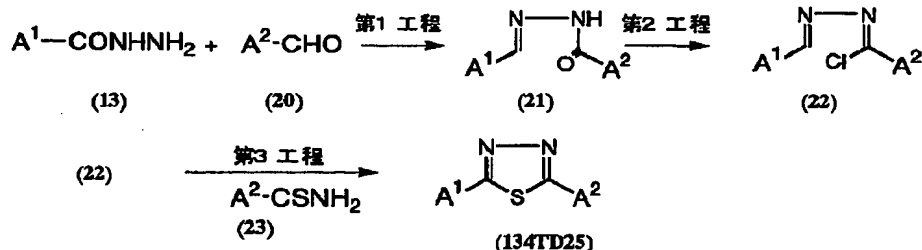
1, 3, 4-オキサジアゾール(1340D25)をチオ尿素とテトラヒドロフラン溶媒で封管中、100ないし150℃で加熱する事により124TA35に変換できる。

※20

A法



B法



(式中、Halはハロゲンであり、各記号は前記と同義)

[A法](5 + 19 → 18 → 134TD25)

1, 3, 4-チアジアゾール誘導体(134TD25)は、例えばJ. Prakt.Chem., 322, 933 (1980)記載の方法に従って、前述の中間体(18)を五硫化リンと反応させることによって得られる。

【0071】

[B法](13 + 20 → 21 → 22 + 23 → 134TD25)  
例えばJ. Chem. Soc. C., 1986 (1971)またはJ. Chem.Soc. Perkin Transl, 9, 1987 (1982)記載の方法に従って、中間体(22)を得、更にチオアミド(23)と縮合閉環し1, 3, 4-チアジアゾール誘導体(134TD25)を合成する事が出来る。

【0072】8) イソキサゾール誘導体(IX35)の合成  
【化11】

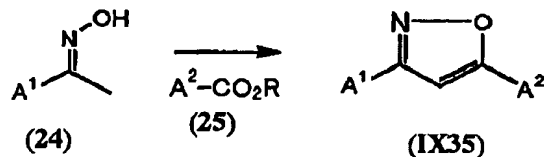
\*例えばJ.Org.Chem., 58, 4139 (1993)記載の方法で得られる。

【0068】[D法](13 + 16 → 18 → 1340D25)  
例えばKhim. Geterotsikl. Soedin., 333 (1996)記載の方法によって中間体(18)が得られる。(18)の閉環反応は、A法の第3工程と同様に行えばよい。

【0069】6) 1, 2, 4-トリアゾール誘導体(124TA35)の合成  
【化9】

※【0070】7) 1, 3, 4-チアジアゾール誘導体134TD25の合成

【化10】



40 (式中、Rは低級アルキルであり、その他の各記号は前記と同義である)

例えばOrganic Synthesis Col. Vol. 6, 278 (1988)記載の方法により合成することができる。すなわち対応するケトン体から定法で容易に合成できるオキシム(24)をTHF中氷冷下n-ブチルリチウムでジアニオンとした後、同温でエステル(25)と縮合させたのち、酸処理によりイソキサゾール体(IX35)に変換する。

【0073】本発明のアポAI発現亢進剤は、HDLのコレステロール逆転送作用、抗炎症作用および抗凝固作用等を活性化させる。従って、血清中のHDLが低下す

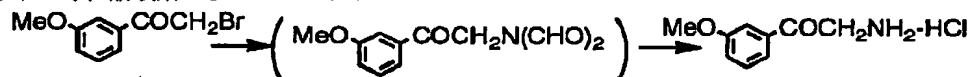
50



ることに起因する血中脂質異常、動脈硬化性疾患およびそれに伴う様々な循環器系疾患の予防および／または治療に有用である。適応可能な疾患として具体的には、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、動脈硬化症、心筋梗塞、高尿酸血症、冠動脈疾患、虚血性心疾患、角膜混濁、脳血管障害、遺伝性HDL欠損症(Tangier病、魚眼病等)等が挙げられる。

【0074】本発明に係る化合物をアポAⅠ発現亢進剤として投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、パッカ剤または舌下剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与、静脈内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。

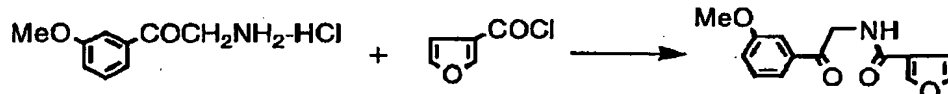
【0075】本発明に係る化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤とを必要に応じて混合し医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行なって製剤とすればよい。具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムもしくは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチル\*



2-ブロム-3'-メトキシアセトフェノン(2.291g, 10.00mmol)、ジホルミルイミドナトリウム(1.102g, 11.60mmol)とアセトニトリル(5ml)の懸濁液を室温で2時間、更に60℃にて2時間攪拌した。反応液の不溶物を濾去し、濾液は溶媒を減圧留去し、残渣は精製することなく5%塩酸エタノール(25ml)を加え室温にて24時間放置した。反応液から溶媒を減圧留去して得られた析出物をイソプロピルエーテル、次いで酢酸エチルで洗浄し粗結晶4-1(1.869g, 92.7%)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.85(3H, s), 4.59(2H, s), 7.27-7.35(1H, m), 7.45-7.56(2H, m), 7.58-7.65(1H, m), 8.42(3H, br)

【0078】参考例2 3-フロイルクロライド(5-1) ※



4-1(1.008g, 5.00mmol)のピリジン(4 ml)溶液に、氷冷下5-1(0.685g, 5.25mmol)を滴下した後、同温度にて3時間、更に室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、

\*セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末もしくはラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴールもしくはメチルセルロース等を用いることができる。また、液剤もしくは乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加しても良く、経口投与の場合には矯味剤、芳香剤等を加えても良い。

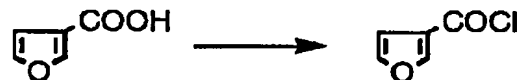
【0076】本発明に係る化合物のアポAⅠ発現亢進剤としての投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常1~100mg/kg/日であり、好ましくは5~30mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.1~10mg/kg/日であり、好ましくは1~5mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回~数回に分けて投与すれば良い。以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0077】

【実施例】参考例1 2-アミノ-3'-メトキシアセトフェノン塩酸塩(4-1)

【化12】

※【化13】



3-フランカルボン酸(11.21g, 10.00mmol)に塩化チオニル(14.5ml, 20.00mmol)を加えて40℃にて2時間30分攪拌した。反応生成物は、減圧蒸留により精製し、無色結晶の3-フロイルクロライド5-1(11.89g, 91.0%)を得た。(注意: 5-1は強い刺激臭あり)

沸点 68-72℃(3325 Pa)

【0079】参考例3 N-(3'-メトキシフェナシ)-3-フランアミド(6-1)

【化14】

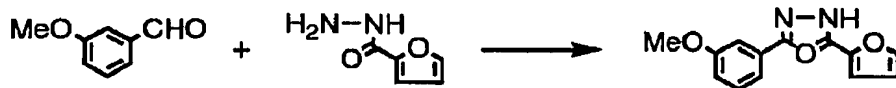
残渣に氷と飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。粗結晶

77

を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し淡黄色プリズム結晶6-1 (970mg, 74.8%)を得た。融点 86-88°C  
 元素分析 $C_{14}H_{12}NO_4-0.1H_2O$  計算値C, 64.41; H, 5.10; N, 5.37: 実測値C, 64.50; H, 4.99; N, 5.45  
 NMR( $CDCl_3$ ): 3.88(3H, s), 4.90(2H, d, J=4.2), 6.73(1H, dd, J=0.9 and 2.1), 6.90(1H, br), 7.15-7.22(1\*

78

\*H, m), 7.43(1H, t, J=7.8), 7.48(1H, t, J=1.8), 7.53(1H, t, J=1.8), 7.61(1H, d, J=7.5), 8.00-8.05(1H, m)  
 【0080】参考例4 2-フロイリル-(3-メトキシベンジリデン)ヒドラジド(21-1)  
 【化15】



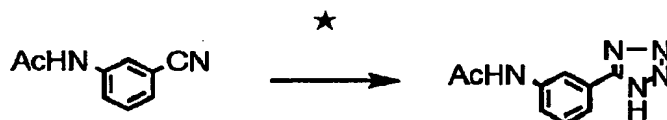
2-フロイリルヒドラジド(2.522g, 20.00mmol)のエタノール溶液(20ml)に、m-アニスアルデヒド(2.43ml, 19.97mmol)を室温にて滴下し4時間攪拌後、一晚放置した。反応液より析出した結晶を濾取し、95%エタノールで洗浄し無色プリズム結晶21-1(4.436g, 90.8%)を得た。融点 156-157°C  
 元素分析 $C_{15}H_{12}N_4O_2$  計算値C, 63.93; H, 4.95; N, 11.11

※47: 実測値C, 63.69; H, 4.98; N, 11.41  
 NMR( $CDCl_3$ ): 3.87(3H, s), 6.58(1H, dd, J=1.5 and 3.3), 6.94-7.01(1H, m), 7.24-7.44(4H, m), 7.47-7.57(1H, m), 8.24(1H, s), 9.39(1H, br)  
 【0081】参考例5 3-アセトアミドベンゾニトリル  
 【化16】



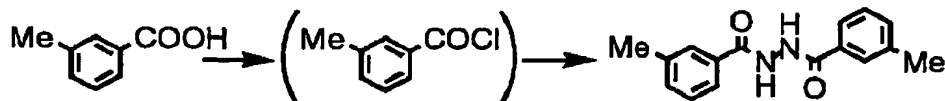
3-アミノベンゾニトリル(2.50, 21.16mmol)に無水酢酸(10ml, 105.98mmol)を室温下加え同温度にて1時間攪拌した後、残った試薬を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。抽出物は、イソプロピルエーテルで洗浄し淡褐色結晶(3.266g, 96.3%)を得た。融点 120-123°C

★元素分析 $C_9H_8N_2O$ 計算値C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49:  
 実測値C, 67.47; H, 5.01; N, 17.57  
 NMR( $CDCl_3$ ): 2.21(3H, s), 7.35-7.47(3H, m), 7.67-7.75(1H, m), 7.92(1H, br)  
 【0082】参考例6 N-[3-(5-テトラゾイルフェニル)]アセトアミド(15-1)  
 【化17】



3-アセトアミドベンゾニトリル(2.883g, 18.00mmol)のトルエン(36ml)溶液にトリメチルシリルアジド(4.8ml, 36.16mmol)と酸化ジ-n-ブチルスズ(0.448g, 1.80mmol)を加え、16時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノールを加え更に減圧留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム(1.81g, 21.55mmol)水で抽出し酢酸エチルで洗浄した。アルカリ水溶液は塩酸性とした。析出晶を濾取後エタノールで洗浄し15-1(2.033g, 55.6%☆40

☆40)を得た。融点 250-260°C(dec)  
 元素分析 $C_9H_8N_4O$ 計算値C, 53.20; H, 4.46; N, 34.46:  
 実測値C, 53.25; H, 4.40; N, 33.52  
 NMR(DMSO d-6): 2.09(3H, s), 5.20(1H, t, J=7.8), 7.62-7.78(2H, m), 8.39(1H, t, J=1.8), 10.20(1H, s)  
 【0083】参考例7 1,2-ビス(3-メチルフェニル)ヒドラジン(11-1)  
 【化18】



m-トルイル酸(10.89g, 80.0mmol)に塩化チオニル(18.0ml, 248.1mmol)を加えて40°Cにて3時間攪拌した後、過剰の塩化チオニルを減圧下除去した。粗m-トルイル酸クロライドの乾燥塩化メチレン(44ml)溶液に、ヒドラジン-水和水物(11.5ml, 237.08mmol)を室温にて1時間30分で滴下した後、1時間攪拌した。反応液に水を加え、

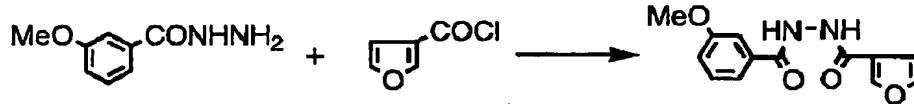
析出した結晶を濾取、水とメタノールで洗浄し無色粉末結晶11-1(10.06g, 93.8%)を得た。融点 220-223°C  
 元素分析 $C_{16}H_{14}N_2O_2$  計算値C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44: 実測値C, 71.27; H, 5.77; N, 10.61  
 NMR(DMSO d-6): 2.39(6H, s), 7.37-7.45(4H, m), 7.68

-7.78(4H, m), 10.29(2H, br)

【0084】参考例8 ビス〔(3-フロイル)-(3\*

\*-メトキシベンゾイル)〕ヒドラジン(18-1)

【化19】



m-アニス酸ヒドラジド(1.255g, 7.552mmol)のピリジン(4ml)溶液に、氷冷下5-1(1.035g, 7.929mmol)を滴下した後、同温度にて4時間、更に室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶を酢酸エチル次いでイソプロピルエーテルで洗浄後、更にイソプロパノールより再結晶して無色針状結晶の18-1(1.578g, 80.3%)を得た。融点 211-212℃

元素分析C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>・0.5H<sub>2</sub>O 計算値C, 57.99; H, 4.87; N, 10.40: 実測値C, 57.79; H, 4.83; N, 10.61

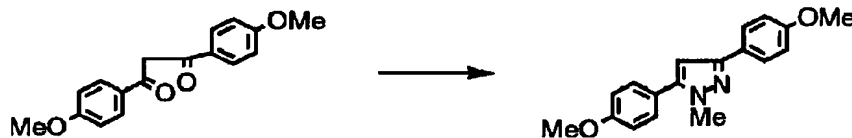
NMR(DMSO d-6): 3.82(3H, s), 6.93(1H, d, J=1.8), 7.11-7.23(1H, m), 7.38-7.56(3H, m), 7.80(1H, d, J=1.8), 8.30(1H, d, J=0.9), 10.23(1H, br), 10.42(1H, br)

※【0085】参考例9 1-(3-メトキシフェニル)エタノンオキシム(24-1)

3-メトキシアセトフェノン(10g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(5.1g)、4M水酸化ナトリウム水溶液(18 mL)、水(30mL)およびエタノール(50 mL)を2時間還流した。溶媒を減圧留去し、水層をエーテル抽出した。有機層は水と食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、油状物をトルエンとともに2回共沸脱水し、それ以上の精製をすることなく以降の反応に用いた。

【0086】実施例1 3,5-ジ(4-メトキシフェニル)-1-メチルピラゾール(PZ35-4)

【化20】



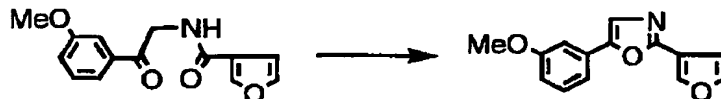
1,3-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-プロパンジオン(14.2g, 5.0mmol)のエタノール(10ml)溶液中へ炭酸水素ナトリウム(1.68g, 20.0mmol)とメチルヒドラジン硫酸塩(1.44g, 10.0mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応液より溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣を★

★メタノールより再結晶し無色プリズム結晶のPZ35-4(1.42g, 96.6%)を得た。

融点 107-108℃

【0087】実施例2 2-(3-フリル)-5-(3-メトキシフェニル)オキサゾール(OX25-2)

【化21】



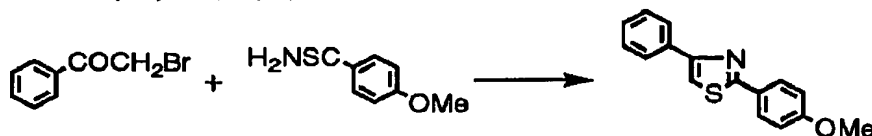
6-1(778mg, 3.00mmol)とオキシ塩化リン(7.8ml, 83.68mmol)の懸濁液を100℃にて1時間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下留去した後、残渣に氷を加え、濃アンモニア水で中和し酢酸エチルで抽出した。抽出層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン(1:3))で精製し、更にイソ

☆プロピルエーテルより再結晶し淡黄色プリズム結晶OX25-2(662mg, 85.9%)を得た。

融点 88-90℃

【0088】実施例3 2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルチアゾール(TZ24-5)

【化22】



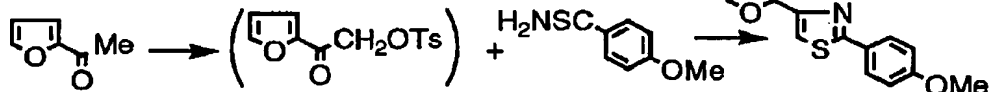
α-ブロムアセトフェノン(3.981g, 20.00mmol)、4-メトキシチオベンズアミド(3.345g, 20.00mmol)と乾燥エタノール(40ml)の懸濁液を50℃にて2時間攪拌し

た。溶媒を減圧留去した後、残渣に氷を加え4N水酸化ナトリウムで弱アルカリ性としたのち、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マ

81

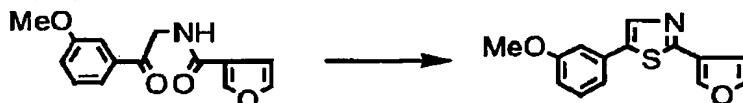
グネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し淡黄色プリズム結晶TZ24-5 (4.786g, 89.5%)を得た。

\*



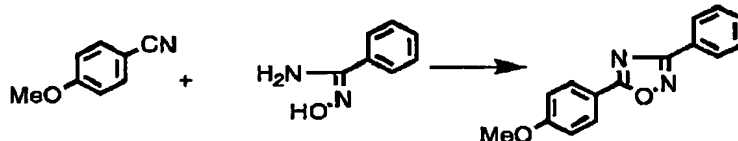
2-アセチルフラノ(0.661g, 6.00mmol)、ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨードベンゼン(Koser's Reagent, 2.35g, 6.00mmol)と乾燥塩化メチレン(12ml)の懸濁液を室温にて16時間攪拌し溶媒を減圧留去した。残渣に4-メトキシチオベンズアミド(1.00g, 6.00mmol)と乾燥エタノール(24ml)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加えエーテルで抽出した。エーテル層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム

10※ウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（トルエン）で溶出させた粗結晶をイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶し淡褐色結晶TZ24-6 (668mg, 43.4%)を得た。融点 77-78℃  
【0089】実施例4 4-(2-フリル)-2-(4-メトキシフェニル)チアゾール (TZ24-6)  
【化23】



6-1(1.063g, 4.00mmol)、ローソン試薬(2.10g, 5.19mmol)と乾燥キシレン(20ml)の懸濁液を1時間30分加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣を中性アルミナとシリカゲルのクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:4)で溶出し、更に★

★イソプロピルエーテルより再結晶し淡褐色プリズム結晶TZ25-6(681mg, 66.1%)を得た。融点 61-62℃  
【0091】実施例6 5-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール(1240D35-12)  
【化25】



ベンズアミドキシム(9.04g, 66.40mmol)、塩化亜鉛(27.15g, 199.22mmol)、酢酸ブチル(68ml)の懸濁液に、アニスニトリル8-1(8.84g, 66.39mmol)と塩化水素-酢酸エチル溶液(4M, 17.1ml, 66.40mmol)を加え130℃にて3時間加熱還流した。反応混合液に氷を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣☆40

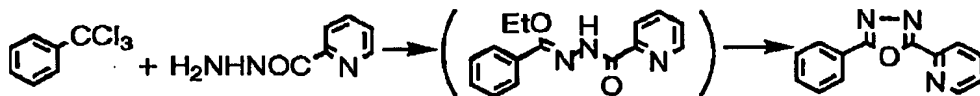
☆をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:9)で溶出し1240D35-12を得た。これを更にイソプロピルエーテルより再結晶し無色プリズム結晶(3.779g, 22.6%)とした。融点 97-98℃  
【0092】実施例7 2,5-ビス(3-トリル)-1,3,4-オキサジアゾール(1340D25-40)  
【化26】



11-1(5.37g, 20.01mmol)とオキシ塩化リン(18.7ml, 200.6mmol)の懸濁液を130℃にて30分間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下留去した後、残渣に氷を加え、濃アンモニア水で中和しクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル

クロマト（クロロホルム）で精製し、更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し無色プリズム結晶1340D25-40(2.996g, 59.8%)を得た。融点 82-83℃  
【0093】実施例8 2-(2-ピリジル)-5-フェニル1,3,4-オキサジアゾール(1340D25-46)

【化27】

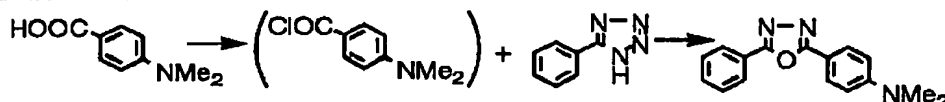


フェニルトリクロルメタン (7.82g, 40.00mmol)、 $\alpha$ -ピコリン酸ヒドラジド (5.48g, 39.96mmol)、炭酸ナトリウム (4.02g, 37.93mmol) と乾燥エタノール (100ml) 懸濁液を 6 時間加熱還流した。反応液から無機物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。反応残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。中間体粗生成物に、パラトルエンスルホン酸水和物 (0.761g, 4.00mmol) と乾燥ジメチルホルムアミド (20ml) を加え、130℃にて 2 時間加熱攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、\*

\* 酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣を中性アルミナとシリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン-クロロホルム (1:4)) で精製し、更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し無色プリズム結晶 1340D25-46 (3.036g, 36.1%) を得た。融点 127-128℃

【0094】実施例 9 2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-フェニル 1,3,4-オキサジアゾール (1340D25-15)

【化28】



4-ジメチルアミノフェニルカルボン酸 (1.652g, 10.00mmol)、乾燥ジメチルホルムアミド (0.039ml, 0.05mmol) と乾燥塩化メチレン (5ml) の懸濁液に、塩化オキザリル (1.05ml, 12.04mmol) を室温にて 10 分で滴下した後、1 時間攪拌し溶媒を減圧留去した。反応生成物に乾燥ピリジン (0.81ml, 10.01mmol)、5-フェニルテトラゾール (1.462g, 10.00mmol) と乾燥アセトニトリル (5ml) を加え、2 時間 30 分加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-クロロホルム (1:15) で溶出し、更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し淡黄色プリズム結晶 1340D25-15 (422mg, 15.9%) を得た。融点 135-140℃

※ 乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-クロロホルム (1:15) で溶出し、更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し淡黄色プリズム結晶 1340D25-15 (422mg, 15.9%) を得た。融点 135-140℃

【0095】実施例 10 2-[2-(2-フリル)ビニル]-5-[1,3,4]-オキサジアゾール (1340D25-23)

【化29】



3-(2-フリル)アクリル酸 (1.381g, 10.00mmol)、塩化チオニル (0.80ml, 11.03mmol)、ジメチルホルムアミド (0.039ml, 0.05mmol)、アセトニトリル (1.4ml) の懸濁液を室温にて 3 時間攪拌した。生成物に直ちに 5-フェニルテトラゾール (1.462g, 10.00mmol) を加え、室温にて 1 時間、更に 100℃で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン (1:3)) で精製し、更に 95% エタノールより再結晶し淡黄色プリズム結晶 1340D25-23 (653mg, 27.4%) を得た。融点 131-132℃

★ クロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン (1:3)) で精製し、更に 95% エタノールより再結晶し淡黄色プリズム結晶 1340D25-23 (653mg, 27.4%) を得た。

融点 131-132℃

【0096】実施例 11 2-(3-フリル)-5-(3-メトキシフェニル)-[1,3,4]-オキサジアゾール (1340D25-32)

【化30】



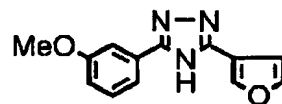
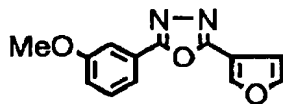
18-1 (5.04g, 19.37mmol) とオキシ塩化リン (18.0ml, 19.37mmol) の懸濁液を 100℃にて 1 時間 30 分間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧下留去した後、残渣に水を

加え、濃アンモニア水で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン (1:3)) で精製し、更に 95% エタノールより再結晶し淡黄色プリズム結晶 1340D25-32 (653mg, 27.4%) を得た。融点 131-132℃

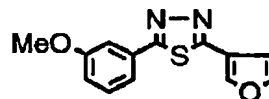
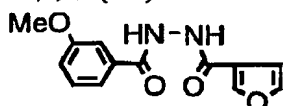
85

マトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:3)で134OD25-32を溶出した。粗結晶をイソプロピルエーテルより再結晶し無色プリズム結晶(4.34g, 92.5%)とした。融点 70-71℃

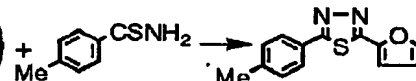
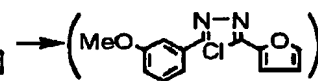
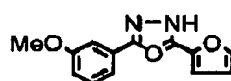
\*



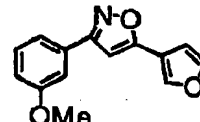
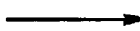
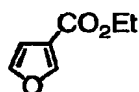
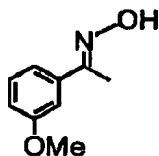
134OD25-32(1.211mg, 5.00mmol)とチオ尿素(1.00g, 13.14mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液を封管中150℃にて24時間加熱した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で124TA35-17を溶 ※



18-1(1.562g, 6.00mmol)、五硫化リン(1.80g, 8.10mmol)と乾燥ピリジン(12ml)の懸濁液を100℃にて9時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に氷を加え4M-水酸化ナトリウムで弱アルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した未閉環体を含む混合物(2.529g)は、パラトルエンスルホン酸水和物(0.395g, 2.08mmol)と乾燥トルエン(25ml)を加え、30分間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素★



21-1(2.931g, 12.00mmol)に塩化チオニル(1.04ml, 14.34mmol)とベンゼン(12ml)を加えた懸濁液を6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に熱石油エーテルを加え、溶解した部分のみを分離後、溶媒を減圧留去した。粗生成物(1.521g)、4-メチルチオベンズアミド(0.875g, 5.786mmol)と乾燥エタノール(20ml)を室温にて30時間攪拌した。反応液より溶媒を減圧留去し、残☆



1-(3-メトキシフェニル)エタノンオキシム(1.65g, 0.01mol)をTHF(55ml)にとかし、氷冷下n-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、14ml)を滴下した。その後同温で30分攪拌した後、フラン-3-カルボン酸エチルエステル(0.7g, 5mmol)のTHF溶液(10ml) 50

\*【0097】実施例12 3-(3-フリル)-5-(3-メトキシフェニル)-[1,2,4]-トリアゾール(124TA35-17)

【化31】

※出後、酢酸エチルより再結晶した(471mg, 39.1%)。融点 169-171℃

【0098】実施例13 2-(3-フリル)-5-(3-メトキシフェニル)-[1,3,4]-チアジアゾール(134TD25-2)

【化32】

20★ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン(1:3))で精製後、更に95%エタノールより再結晶し134TD25-2(0.820g, 52.9%)を得た。

融点 75.5-76.5℃

【0099】実施例14 2-(2-フリル)-5-(1,3,4)-チアジアゾール(134TD25-5)

【化33】

☆渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン(1:5))で精製後、95%エタノールより再結晶し134TD25-5(670mg, 23.0%)を得た。融点 111-113℃

【0100】実施例15 5-フラン-3-イル-3-(3-メトキシフェニル)イソキサゾール(IX35-9)

【化34】

をゆっくり加えた。氷温下1時間攪拌した後、5N塩酸(18ml)を一度に加え、混合物を1時間還流した。放冷後反応液を氷の中にそそぎ込み、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としたのち、エーテルで抽出した。反応生成物からシリカゲルクロマト(82g, 酢酸エチル-ヘキサン=

1 : 4) でまず IX35-9を主に含む混合物を取り出した。  
混合物はさらにシリカゲルクロマト (90g, トルエン)  
で精製し、無色結晶の IX35-9 (480mg) を得た。これを  
さらにアセトン-ヘキサンで再結晶し、無色結晶とし  
た。

\*

\* 融点 36-37℃

【0101】以下、同様にしてその他の化合物 (1) を  
合成した。以下に物理恒数を示す。

【0102】

【表29】

化合物	融点 (°C)	分子式	分析値 (計算)	分析値 (実測)	NMR
124OD35-12	96-96.5	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C, 71.42; H, 4.73; N, 11.10	C, 71.40; H, 4.81; N, 11.21	CDCl <sub>3</sub> 3.91 (3H, s), 7.04 (2H, d, J=8.7), 7.45-7.55 (3H, m), 8.11-8.21 (2H, m), 8.17 (2H, d, J=8.7)
134OD25-14	120-122	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C, 67.14; H, 4.51; N, 10.44; S, 11.95	C, 67.28; H, 4.48; N, 10.48; S, 11.20	CDCl <sub>3</sub> 2.55 (3H, s), 7.38 (2H, d, J=8.4), 7.49-7.59 (3H, m), 8.04 (2H, d, J=8.4), 8.10-8.18 (2H, m)
134OD25-15	135-140	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	C, 72.43; H, 5.70; N, 15.84	C, 72.20; H, 5.73; N, 15.49	CDCl <sub>3</sub> 3.06 (3H, s), 3.07 (3H, s), 6.77 (2H, d, J=9.0), 7.4-7.55 (3H, m), 7.99 (2H, d, J=9.0), 8.08-8.16 (2H, m)
134OD25-23	127-130	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76	C, 70.50; H, 4.18; N, 11.80	CDCl <sub>3</sub> 6.50 (1H, dd, J=2.1 and 3.3), 6.63 (1H, d, J=3.3), 6.98 (1H, d, J=16.2), 7.40 (1H, d, J=16.2), 7.46-7.60 (4H, m), 8.05-8.17 (2H, m)
134OD25-27	261-263	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O	C, 73.55; H, 4.24; N, 16.08	C, 73.46; H, 4.18; N, 16.08	CDCl <sub>3</sub> 7.08-7.18 (1H, m), 7.25-7.33 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J=1.2 and 8.4), 7.61-7.75 (4H, m), 8.10-8.20 (2H, m), 12.32 (1H, s)
134OD25-28	148-149	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C, 73.27; H, 3.84; N, 10.68	C, 73.32; H, 3.84; N, 10.74	CDCl <sub>3</sub> 7.31-7.76 (8H, m), 8.14-8.21 (2H, m)
134OD25-32	70-71	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O 3	C, 64.46; H, 4.16; N, 11.56	C, 64.45; H, 4.18; N, 11.73	CDCl <sub>3</sub> 3.90 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=0.9 and 2.1), 7.06-7.13 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8), 7.57 (1H, t, J=1.8), 7.51-7.72 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=0.9 and 1.5)
134OD25-40	82-83	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19	C, 76.97; H, 5.64; N, 11.23	CDCl <sub>3</sub> 2.46 (6H, s), 7.33-7.47 (4H, m), 7.91-8.01 (4H, m)
134OD25-46	121-124	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	C, 69.95; H, 4.06; N, 18.82	C, 70.15; H, 4.18; N, 18.76	CDCl <sub>3</sub> 7.45-7.53 (4H, m), 7.86-7.93 (1H, m), 8.19-8.26 (2H, m), 8.33 (1H, d, J=7.8), 8.83 (1H, d, J=4.2)
134TD25-2	75.5-76.5	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O 2S	C, 60.45; H, 3.90; N, 10.85; S, 12.41	C, 60.28; H, 4.18; N, 10.92; S, 12.29	CDCl <sub>3</sub> 3.90 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=0.9 and 1.8), 7.01-7.08 (1H, m), 7.33 (1H, t, J=8.1), 7.46-7.53 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=1.8), 7.58-7.63 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=0.9)
134TD25-5	110-113	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O S	C, 64.44; H, 4.16; N, 11.56; S, 13.23	C, 64.48; H, 4.23; N, 11.55; S, 13.27	CDCl <sub>3</sub> 2.49 (3H, s), 6.60 (1H, dd, J=1.8 and 3.3), 7.19-7.23 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.1), 7.59-7.63 (1H, m), 7.89 (2H, d, J=8.1)

【0103】

【表30】

IX35-8	165-166	C17H15NO3	C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98	C, 72.12; H, 5.31; N, 5.17	CDCl <sub>3</sub> 3.87(6H, s), 6.65(1H, s), 7.00(4H, d, J=9.0), 7.72(2H, d, J=9.0), 7.80(2H, d, J=9.0)
OX25-2	88-90	C14H11NO3	C, 69.70; H, 4.60; N, 5.81	C, 69.25; H, 4.55; N, 6.08	CDCl <sub>3</sub> 3.88(3H, s), 6.85-6.95(2H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.27-7.33(2H, m), 7.37(1H, s), 7.52(1H, t, J=1.9), 8.10(1H, d, J=0.6)
PZ35-4	107-108	C18H18N2O	C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52	C, 73.39; H, 6.30; N, 9.70	CDCl <sub>3</sub> 3.84(3H, s), 3.87(3H, s), 3.89(3H, s), 6.48(1H, s), 6.94(2H, d, J=9.0), 7.00(2H, d, J=8.8), 7.39(2H, d, J=8.9), 7.75(2H, d, J=9.0)
TZ-2	139-141	C14H11N4O	C, 62.11; H, 4.09; N, 20.63; Cl, 13.09	C, 62.00; H, 4.15; N, 20.83; Cl, 12.98	CDCl <sub>3</sub> 2.44(3H, s), 7.33(2H, d, J=7.8), 7.55(2H, d, J=7.8), 8.13(2H, d, J=7.8), 8.16(2H, d, J=9.0)
TZ-3	102-103	C14H12N4	C, 71.17; H, 5.12; N, 23.71	C, 71.29; H, 5.13; N, 23.87	CDCl <sub>3</sub> 2.45(3H, s), 7.37(2H, d, J=8.7), 7.46-7.58(3H, m), 8.07(2H, d, J=8.7), 8.22-8.23(2H, m)
TZ-4	161-163	C13H8N4O2	C, 53.63; H, 2.77; N, 19.24; Cl, 24.35	C, 53.58; H, 2.80; N, 18.55; Cl, 23.35	CDCl <sub>3</sub> 7.51(2H, d, J=8.7), 7.55(2H, d, J=8.7), 8.15(2H, d, J=8.7), 8.18(2H, d, J=8.7)
TZ-7	101-101.5	C14H12N4O	C, 65.65; H, 4.79; N, 22.21	C, 66.72; H, 4.73; N, 22.22	CDCl <sub>3</sub> 3.90(3H, s), 7.07(2H, d, J=9.0), 7.48-7.57(3H, m), 8.11(2H, d, J=9.0), 8.22-8.23(2H, m)
TZ25-6	59.5-60.5	C14H11NO2	C, 65.35; H, 4.31; N, 5.44; S, 12.46	C, 65.33; H, 4.26; N, 5.50; S, 12.35	CDCl <sub>3</sub> 3.87(3H, s), 6.85-6.93(1H, m), 6.88(1H, dd, J=0.9 and 1.8), 7.10(1H, t, J=2.4), 7.13-7.20(1H, m), 7.33(1H, t, J=7.8), 7.50(1H, t, J=1.5), 7.94(1H, s), 8.01(1H, d, J=0.9 and 1.5)
TZ24-11	111-112	C15H12N2O	C, 67.15; H, 4.51; N, 10.44; S, 11.95	C, 67.15; H, 4.33; N, 10.23; S, 11.78	CDCl <sub>3</sub> 3.89(3H, s), 6.98(2H, d, J=9.0), 7.22-7.28(1H, m), 7.77-7.83(1H, m), 7.97-8.04(3H, m), 8.25(1H, d, J=8.1), 8.62-8.64(1H, m)
TZ24-6	77-78	C14H11NO2			CDCl <sub>3</sub> 3.87(3H, s), 6.50(1H, dd, J=1.8 and 3.3), 6.87(1H, d, J=3.3), 6.96(2H, d, J=9.0), 7.35(1H, s), 7.46(1H, m), 7.95(2H, d, J=9.0)

【0104】試験例1 ヒトアポAⅠ産生遺伝子プロモーター機能亢進作用

ヒトアポAⅠ産生遺伝子のプロモーター領域を単離し、それをホタルルシフェラーゼ構造遺伝子のすぐ上流につないだリポータープラスミドを作成した。それとネオマイシン耐性を付与するマーカープラスミドをヒト肝癌由来株化細胞であるHepG2細胞にコトランスフェクトし、10%牛胎児血清を含むDMEM培地にG418（最終濃度0.7mg/ml、Gibco社製）を添加した選択培地で培養することにより、そのリポーター分子の安定発現株を樹立した。この細胞株を96-ウェル

の培養プレートにウェル当たり5万個となるようにシードし、48時間37℃、5%の炭酸ガス濃度下で培養した。その後、DMSOに溶解した本発明に係る化合物を終濃度0~10μg/mlとなるように添加した。さらに24時間培養後、細胞にルシフェラーゼアッセイ用試薬（ビッカジーンLT7.5（登録商標）東洋インキ製造株式会社製）を添加、ルシフェラーゼ活性をルミノメーター（Wallac社製MicroBeta<sup>TM</sup> TRILUX, 1秒/ウェル）にて測定した。ルシフェラーゼ活性をコントロール（本発明に係る化合物は添加せず、DMSOのみ添加）に対して2倍増強する化合物濃度を最小有効用量（ME



D)と設定した。結果を表31に示す。

【0105】

化合物	MED( $\mu$ M)
123TA14-2	0.59
124OD35-12	0.07
124OD35-15	0.18
124OD35-13	0.7
124TD35-6	0.93
134OD25-9	0.22
134OD25-10	0.91
134OD25-11	0.74
134OD25-15	0.27
134OD25-14	0.56
134OD25-23	0.82
134OD25-28	1.1
134OD25-27	2.4
134OD25-32	2.8
134OD25-34	1.5
134OD25-40	0.17
134OD25-46	0.37
134TD25-1	0.89

\*【表31】

\*

134TD25-4	0.58
134TD25-5	0.98
F25-10	2.5
IX35-1	0.75
IX35-8	0.5
IX35-9	0.53
OX24-5	0.32
OX24-8	2.9
PZ35-4	0.41
PZ35-5	1.5
TZ-1	0.33
TZ-2	0.42
TZ-3	0.2
TZ-4	0.53
TZ-7	0.22
TZ24-3	0.45
TZ24-5	3.7
TZ24-6	1.2
TZ24-11	1.2

【0106】表31から、本発明に係る化合物がアボA I 発現亢進作用を有していることが分かる。

【0107】製剤例1 錠剤

化合物(134OD25-32)	15mg
デンプン	15mg
乳糖	15mg
結晶性セルロース	19mg
ポリビニルアルコール	3mg
蒸留水	30ml
ステアリン酸カルシウム	3mg

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とした。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とした。

【0108】製剤例2 カプセル剤

化合物(134OD25-40)	10mg
-----------------	------

20※ステアリン酸マグネシウム 10mg

乳糖 80mg

を均一に混合して粉末または細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とした。

【0109】製剤例3 顆粒剤

化合物(124OD35-12) 30g

乳糖 265g

ステアリン酸マグネシウム 5g

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とした。

【0110】

【発明の効果】以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物はアボA I 発現亢進作用を示す。従って、本発明に係る化合物は血中脂質異常、動脈硬化性疾患または冠動脈疾患の予防および/または治療剤として非常に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/4155

4 C 0 6 3

31/4192

31/4192

4 C 0 6 9

31/42

31/42

4 C 0 8 6

31/421

31/421

31/422

31/422

31/4245

31/4245

31/425

31/425

31/426

31/426

31/427

31/427

31/433

31/433

	31/4436				31/4436		
	31/4439				31/4439		
	31/506				31/506		
	31/5375				31/5375		
A 6 1 P	3/06				A 6 1 P	3/06	
	9/10	1 0 1				9/10	1 0 1
	43/00	1 1 1				43/00	1 1 1
// C 0 7 D	207/32				C 0 7 D	207/32	
	207/34					207/34	
	207/50					207/50	
	231/12					231/12	C
							Z
	231/14					231/14	
	249/06	5 0 4				249/06	5 0 4
	257/04					257/04	E
	261/08					261/08	
	263/32					263/32	
	271/06					271/06	
	271/10					271/10	
	277/22					277/22	
	277/24					277/24	
	285/06					285/06	
	285/08					285/08	
	285/10					285/10	
	285/135					307/36	
	307/36					307/38	
	307/38					307/42	
	307/42					307/68	
	307/68					333/06	
	333/06					333/12	
	333/12					333/16	
	333/16					333/18	
	333/18					401/04	
	401/04					401/14	
	401/14					403/04	
	403/04					405/04	
	405/04					405/14	
	405/14					407/04	
	407/04					409/04	
	409/04					409/14	
	409/14					413/04	
	413/04					413/06	
	413/06					413/14	
	413/14					417/04	
	417/04					417/10	
	417/10					417/14	
	417/14					285/12	E

(72)発明者 山守 照雄  
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号  
塩野義製薬株式会社内  
(72)発明者 酒井 克則  
大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号  
塩野義製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C023 BA07  
4C033 AD09 AD20  
4C036 AD08 AD16 AD20 AD21 AD30  
4C037 GA05 HA08 MA00  
4C056 AA01 AB01 AB02 AC01 AC02  
AC05 AD01 AE03 FA04 FA11  
4C063 AA01 BB01 CC22 CC58 CC62  
CC67 CC75 CC76 DD06 DD12  
DD51 DD54 DD58 DD62 DD67  
EE01  
4C069 AC07 AC10 BA08 BB49 BC23  
4C086 AA01 AA02 BA03 BA06 BC13  
BC17 BC36 BC62 BC71 BC73  
BC82 BC85 BC86 GA02 GA07  
GA08 GA09 GA10 MA01 MA04  
NA14 ZA45 ZC02 ZC33